

# Quantifizierung der regionalen und globalen Myokardfunktion bei Patienten mit hypertensiver Herzkrankheit

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae  
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Daniela Kottke  
geboren am 24. Januar 1985 in Neuhaus am Rennweg

1. Gutachter: PD Dr. med. Tudor Pörner (Jena)
2. Gutachter: PD Dr. med. Markus Richter (Jena)
3. Gutachter: PD Dr. med. Dariusch Haghi (Manheim)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06. Dezember 2011

*Für meinen Großvater*

*Günther Kottke*

## Abkürzungsverzeichnis

A - Welle	späte, transmitrale Spitzengeschwindigkeit
APLAX	apikale lange Achse
AVC	Aortenklappenschluss
B - Mode	Brightness Mode
CW	Continuous Wave
CH	Kammer
DT	Dezelerationszeit
E- Welle	frühe transmitrale Spitzengeschwindigkeit
EF	Ejektionsfraktion
EH	exzentrische Hypertrophie
EKG	Elektrokardiogramm
E/ V <sub>p</sub>	Verhältnis E Welle zu Propagationswelle
E' <sub>lat</sub>	frühe, diastolische Spitzengeschwindigkeit im lateralen Mitralring
E' <sub>sep</sub>	frühe, diastolische Spitzengeschwindigkeit im septalen Mitralring
E/E' <sub>lat</sub>	Verhältnis E Welle zu E' <sub>lat</sub>
E/E' <sub>sep</sub>	Verhältnis E Welle zu E' <sub>sept</sub>
FS	Fractional Shortening
IVC	isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVSd	Durchmesser interventrikuläres Septum (diastolisch)
IVSs	Durchmesser interventrikuläres Septum (systolisch)

KH	konzentrische Hypertrophie
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
KR	konzentrisches Remodeling
LV	linker Ventrikel
LVFS	linksventrikuläre segmentale Verkürzungsfraction
LVEDd	Durchmesser linker Ventrikel enddiastolisch
LVEDs	Durchmesser linker Ventrikel endsystolisch
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
M- Mode	Motion Mode
MDE	Myokarddopplerechokardiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Mitralklappe
OC	Beginn Herzzyklus
PEP	Preejektionsphase
PHT	Pressure Half Time
PM	Papillarmuskel
PV <sub>D</sub>	diastolische, antegrade Spitzengeschwindigkeit in den Pulmonalvenen
PV <sub>R</sub>	retrograde Spitzengeschwindigkeit in den Pulmonalvenen
PV <sub>S</sub>	systolische, antegrade Spitzengeschwindigkeit in den Pulmonalvenen

PW	Pulse Wave
PWG	Pulswellengeschwindigkeit
PWd	Durchmesser linke Ventrikelwand enddiastolisch
PWs	Durchmesser linke Ventrikelwand endsystolisch
ROI	Region of Interest
RWT	relative Wanddicke
SAX	parasternal kurze Achse
SRA	Strain Rate späte Diastole
SRE	Strain Rate frühe Diastole
SRS	Strain Rate systolisch
STE	Speckle Tracking Echokardiographie
V	Velocity
V V <sub>p</sub>	Geschwindigkeit Propagationswelle über die Mitralklappe in früher Diastole

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>3</b>
2.1 Arterielle Hypertonie und hypertensive Herzerkrankung	3
2.2 Linksventrikuläre Hypertrophie	5
2.2.1 Pathophysiologie der LV Hypertrophie	5
2.2.2 Echokardiographische Definition der LV Hypertrophie	7
2.2.2.1 Konzentrisches Remodelling	9
2.2.2.2 Exzentrische Hypertrophie	9
2.2.2.3 Konzentrische Hypertrophie	9
2.3 Einfluss der LV Hypertrophie auf die globale und regionale Myokardfunktion	10
2.4 Echokardiographische Erfassung der hypertrophiebedingten Auswirkung auf die LV- Funktion	12
2.4 Speckle Tracking Echokardiographie	15
2.6 Myokardiale Funktionsparameter	20
2.6.1 Displacement	20
2.6.2 Tissue Velocity	20
2.6.3 Strain	20
2.6.4. Strain Rate	21
<b>3. Ziele der Arbeit</b>	<b>23</b>
<b>4. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
4.1 Patientenkollektiv	24
4.2 Koronarangiographie	26
4.3 Echokardiographische Untersuchung	27

4.3.1 Standardisierter echokardiographischer Untersuchungsablauf	27
4.3.1.1 M- Mode- Untersuchung	27
4.3.1.2 Berechnung der LV Masse und der Ejektionsfraktion	31
4.3.1.3 Zweidimensionale Echokardiographie	32
4.3.1.4 Dopplerverfahren	35
4.3.1.4.1. CW- Doppler	35
4.3.2.4.2. PW- Doppler	36
4.3.2.4.3. Farb- Doppler	37
4.3.2.4.4 .Farb- Doppler M- Mode	38
4.3.2 Speckle Tracking	39
4.4 Statistische Auswertung	43
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>44</b>
5.1 Patientenkollektiv	44
5.2 Konventionelle Echokardiographie	51
5.3 Regionale und globale Myokardfunktion	54
5.4 Zeitverlauf der linksventrikulären mechanischen Aktivierung und Relaxation	62
5.5 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	67
<b>6. Diskussion</b>	<b>68</b>
6.1. Einfluss der LV Hypertrophie auf die Myokardfunktion	69
6.1.1Veränderungen auf zellulärer, extrazellulärer und neurohumoraler Ebene	69
6.1.2 Detektion der Pathophysiologie im klinischen Alltag	71
6.2 Störung der regionalen Myokardfunktion im Rahmen einer arteriellen Hypertonie	73
6.3 Verteilung der regionalen Deformationseigenschaften auf den linken Ventrikel	75
6.4 Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf den zeitlichen Verlauf der linksventrikulären systolischen Kontraktion	77



6.5 Einfluss der Messmethoden auf die Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion	78
6.6 Validität der Ergebnisse	80
<b>7. Schlussfolgerungen</b>	<b>81</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>9. Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>90</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>91</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>92</b>

## 1. Zusammenfassung

Die in der westlichen Welt weit verbreitete arteriellen Hypertonie führt bei einem nicht unwesentlichen Teil der Patienten durch Interaktionen genetischer und hämodynamischer Faktoren am Myokard zum Auftreten einer hypertensiven Herzerkrankung (Bobrie et al. 2009, Simon und Levenson 1995). Die Umbauvorgänge am Myokard führen zu einer diastolischen Relaxationsstörung, wodurch es zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes und daraus resultierender Dyspnoesymptomatik kommen kann (Motz 2006, Messerli 1999).

Bisherige Verfahren zur Quantifizierung der Herzfunktion waren oftmals durch ihre geringe Sensitivität oder ihren invasiven Untersuchungscharakter limitiert (Bursi et al. 2006) und beschränkten sich bisweilen auf die globale Myokardfunktion. Mit der Entwicklung der Speckle Tracking Echokardiographie (2D-STE) ist eine Erfassung der regionalen, myokardialen Wandbewegungen (Kaluzynski et al. 2001, Leitman et al. 2004) in Echtzeit möglich. Die Myokarddeformation wird dabei mittels der Parameter Strain (Deformierung) und Strain Rate (Geschwindigkeit der Deformierung) quantifiziert (Kim et al. 2008, Pislaru et al. 2002). Ziel dieser Arbeit war die Erfassung der regionalen und globalen Myokardfunktion bei Patienten mit arterieller Hypertonie und unterschiedlicher geometrischer Formen der linksventrikulären Hypertrophie mittels Speckle Tracking Echokardiographie.

Basierend auf dem linksventrikulären Massenindex (LVMI) und der relativen Wanddicke (RWT) wurden 88 Patienten mit arterieller Hypertonie ohne signifikante Koronargefäßstenosen ( $< 50\%$ ) im Linksherzkatheter, sowie einer Ejektionsfraktion (EF)  $> 55\%$  in vier unterschiedliche Hypertrophietypen (normale Geometrie, konzentrisches Remodelling, exzentrische Hypertrophie und konzentrische Hypertrophie) eingeteilt. Von allen Patienten wurden konventionelle, echokardiographische Parameter erhoben. Für die Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion wurden die Absolutwerte der Parameter Strain (S) und Strain Rate systolisch (SRS), früh- (SRE) und spätdiastolisch (SRA) in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Richtung des linken Ventrikels (LV) mittels 2D-STE erfasst. Um auch den zeitlichen Ablauf des Kontraktionsablaufes des LV zu bestimmen, wurde das Zeitintervall bis zum Erreichen des maximalen Wertes für S, SRS und SRE bestimmt.

Die systolische und die frühe diastolische Strain Rate wurden auf eine Korrelation mit dem LVMI untersucht.

Als Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass unabhängig vom Hypertrophietyp sich mit Zunahme der linksventrikulären Masse ein größerer Einfluss auf die longitudinale (SRS bei normaler Geometrie  $-1.36 \pm 0.46$  versus  $-1.11 \pm 0.36$  bei Patienten mit LVH) und zirkumferentielle (SRS bei normaler Geometrie  $-1.85 \pm 0.71$  versus  $-2.21 \pm 0.72$  bei Patienten mit LVH) myokardiale Deformation, als auf die radiale Funktion (SRS bei normaler Geometrie  $-2.31 \pm 0.73$  versus  $-2.16 \pm 0.72$  bei Patienten mit LVH) erfassen lässt. Des Weiteren war die mit der linksventrikulären Hypertrophie einhergehende regionale Myokarddysfunktion heterogen über den linken Ventrikel verteilt. Der linksventrikuläre Masseindex korrelierte signifikant mit den 2D-STE basierten Surrogatparametern der longitudinalen Kontraktilität, longitudinale SRS ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.001$ ) und SRE ( $r = -0.49$ ,  $p < 0.001$ ), wohingegen sich kein alleiniger, signifikanter Zusammenhang zwischen den mittels 2D-STE abgeleiteten myokardialen Funktionsparameter und dem linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruck des linken Ventrikels finden ließ. Die von uns beobachtete Verlängerung des Intervalls bis zur maximalen systolischen Myokarddeformation (VS<sub>tp</sub>:  $166 \pm 82$  ms vs.  $108 \pm 62$  ms) ließ zusätzlich eine Störung der zeitlichen Komponente des linksventrikulären Kontraktionsablaufes vermuten.

Die gegenwärtige Arbeit demonstriert eine signifikante Beeinträchtigung der longitudinalen und radialen myokardialen Kontraktionsabläufe sowie der aktiven myokardialen Relaxation bei Patienten mit exzentrischer oder konzentrischer Hypertrophie. Gründe hierfür sind die mit der arteriellen Hypertonie einhergehenden strukturelle Veränderungen am Myokard (Rossi 1998). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Kim et al, zeigten sowohl longitudinale SRS und SRE eine Korrelation mit dem LVMI (Kim et al. 2008). Diese Veränderungen der myokardialen Deformation waren bei Patienten mit ventrikulärer Hypertrophie heterogen über den linken Ventrikel verteilt (Galderisi et al. 1999). Die LVH führte zudem zu einer signifikanten Dyssynchronie des systolischen Kontraktionsablaufes. Die 2D-STE kann bei Patienten mit arterieller Hypertonie einen Einfluss der LVH auf die regionale Deformation des LV und deren zeitlichen Ablauf erfassen. Um aber den klinischen Wert dieser Technik zu bestimmen bedarf es größerer Langzeitstudien.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Arterielle Hypertonie und hypertensive Herzerkrankung**

Als arterielle Hypertonie wird eine krankhafte Erhöhung des Blutdruckes bezeichnet. Sie stellt einen Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Bobrie et al. 2009, Simon und Levenson 1995) wie Schlaganfall, Myokardinfarkt oder KHK dar. Die Pathogenese dieser Erkrankung kann als eine multifaktorielle, polygenetische Störung betrachtet werden.

Zu den Risikofaktoren, die die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie begünstigen, zählen: positive Familienanamnese, männliches Geschlecht, Rassenzugehörigkeit (z.B. Afroamerikaner), Alkoholkonsum, Adipositas, Hormonstatus und Stressfaktoren (Schmieder und Messerli 2000). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie steigt mit zunehmendem Lebensalter. In den westlichen Industrienationen sind ca. 15 bis 20% der Gesamtbevölkerung betroffen, bei den über 70-jährigen 60 -70%. Es gibt keinen festen Schwellenwert, ab welchem ein Blutdruckwert als pathologisch betrachtet wird, da das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen kontinuierlich über den gesamten normo- und hypertensiven Blutdruckbereich ansteigt. So zeigen verschiedene Studien, dass sich das kardiovaskuläre Risiko mit steigendem Blutdruck erhöht. In den vergangenen Jahren kam es deshalb zu einer Vielzahl von Vorschlägen zur Einteilung der arteriellen Hypertonie. Die nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2007 empfohlenen Grenzwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Kategorie	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
Optimal	< 120 und	< 80
Normal	120 – 129 und/oder	80 – 84
Hoch- Normal	130 – 139 und/oder	85 – 89
Hypertonie Grad 1	140 - 159 und/oder	90 – 99
Hypertonie Grad 2	160 - 179 und/oder	100 – 109
Hypertonie Grad 3	> 180 und/oder	> 110
Isolierte syst. Hypertonie	> 140 und	< 90

Tabelle 1: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach ESH und ESC

Die Ursachen für die Entstehung der arteriellen Hypertonie sind trotz zahlreicher Studien noch nicht ausreichend bekannt. Dies wird dadurch deutlich, dass nur bei ca. 10% der Hypertoniker eine greifbare organische Ursache der Blutdruckerhöhung bekannt ist, wohingegen bei 90% der Patienten keine Ursache der Erkrankung eruierbar ist. Diese häufigere Form nennt man essentielle oder primäre Hypertonie. Unter sekundärer Hypertonie versteht man eine Bluthochdruckerkrankung, deren Ursache in spezifischen Veränderungen von Organen zu finden ist. Dazu zählen unter anderem renale Störungen (z. B.: Glomerulonephritis) und endokrine Erkrankungen (z.B.: Conn-Syndrom, Phäochromozytom). Ebenso kann es bei anatomischen Veränderungen, wie der Aortenisthmusstenose zur Entstehung einer sekundären arteriellen Hypertonie kommen.

Die durch die chronische Blutdrucksteigerung ausgelösten Adaptationsvorgänge tragen wiederum zur weiteren Progredienz der Hypertonie bei. Als wesentlicher Faktor gilt die Sklerosierung und Hypertrophie der arteriellen Gefäße (Franklin 2006). Diese führen im weiteren Krankheitsverlauf zur kardialen Beeinträchtigung in Form von linksventrikulärer Hypertrophie, mit einer dadurch bedingten Abnahme des koronaren Perfusionsdrucks und der Koronarreserve (Agabiti-Rosei 2008). Ein weiterer Mechanismus findet sich in Form der Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron

Systems (RAAS). Dieses System spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Salz- und Wasserhaushaltes. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie kommt es oft zu einer anhaltenden Überaktivierung des RAAS. Daraus kommt es zu einer vermehrten Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit daraus resultierenden zunehmenden endothelialen Dysfunktionen und eine Progression arteriosklerotischer Umbauvorgänge (Brewster et al. 2003, Mahmud und Feely 2004). Des Weiteren weisen Patienten mit arterieller Hypertonie eine gestörte Barorezeptoraktivität auf. Bei gesunden Menschen werden diese Drucksensoren bei Dehnung der Gefäßwand aktiviert und sorgen durch Inhibition zentraler, für Frequenzsteigerung und Gefäßtonus verantwortlicher Neurone für ein konstantes Niveau des Blutdrucks im Körper. Eine durch die Hypertonie bedingte Myozytenhypertrophie gilt als Antwort auf eine durch mechanischen Stress induzierte Enzymaktivierung (MAP- Kinase) und wird bei allen Vorgängen beobachtet, die zu einer Druck- oder Volumenüberladung führen (Zou et al. 1998). Durch die Veränderungen am Myokard kommt es bei den Betroffenen zu einer diastolischen Relaxationsstörung mit Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks bzw. Lungenkapillardrucks und daraus resultierender konsekutiver Dyspnoesymptomatik.

## **2.2 Linksventrikuläre Hypertrophie**

### **2.2.1 Pathophysiologie der Hypertrophie**

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie stellt die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) zunächst einen kompensatorischen Prozess dar, mit dem sich das Herz an die zunehmende Druck- und Volumenbelastung anpasst (Motz und Scheler 2008). Klinisch manifestiert sich dieser Verlauf anhand von Veränderungen in Herzgröße, Herzform, sowie der Herzfunktion als Antwort auf die steigende Druckbelastung. Die Pumpfunktion des Herzens hängt dabei von mehreren Faktoren ab: Herzfrequenz, Kontraktilität der Myozyten und Nachlast. Die Regulation der Nachlast erfolgt durch den systolischen Blutdruck und steigt bei arterieller Hypertonie an. Die Beeinflussung der Kontraktilität erfolgt durch die belastungsabhängige Vordehnung der

Kardiomyozyten entsprechend des Füllungsgrades des linken Ventrikels. Dies führt zu einer Beeinflussung der Sensitivität dieser kontraktile Elemente für das Ion Kalzium. Mit steigender Sensitivität steigt die Kontraktilität des Herzmuskels (Shiels und White 2008). Dieser Prozess wird auch als Frank- Starling- Mechanismus bezeichnet. Wenn diese Funktion nicht mehr aufrechterhalten werden kann, kommt es zusätzlich durch die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer gesteigerten Ventrikelkontraktion und in Folge dessen zu einer Abnahme der Diastolendauer. Eine durch die ständige Sympathikusaktivierung ausgelöste Herunterregulierung der Betarezeptoren verhindert allerdings den langfristigen Erfolg dieser kompensatorischen Maßnahme. Durch die Verminderung des Schlagvolumens verringert sich auch das Herzzeitvolumen. Dieser Prozess bildet einen wichtigen Stimulus zur Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems. Grundlage dieser Kompensation ist eine durch Aldosteron vermittelte Volumenretention und damit eine Erhöhung der Vorlast, sowie eine durch Angiotensin II ausgelöste Vasokonstriktion mit Steigerung der Nachlast. Im weiteren Verlauf kann so das verminderte Herzzeitvolumen kurzfristig angehoben werden.

Das physikalische Gesetz von Laplace zeigt den Zusammenhang zwischen Wandspannung (K), Wanddicke und einwirkendem, transmuralen Druck ( $P_{tm}$ ) auf. Dabei gilt, dass eine erhöhte Wandspannung durch eine Abnahme des luminalen Radius (r) bzw. durch eine Zunahme der Wanddicke des Herzens (d), also anatomisch gesehen eine Hypertrophie gesenkt werden kann.

(Gleichung 1)                      Gesetz von Laplace:                       $K = P_{tm} * r / (2 * d)$

Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigt sich bereits im frühen Stadium eine Myokardfibrose, die sich aus einem komplexem Zusammenspiel zwischen übermäßiger Stimulation von Myozyten (z.B. durch Angiotensin II, Endothelin I, Aldosteron) und unzureichender Inhibition dieser Vorgänge (z.B. durch Prostaglandine)

entwickelt. Zu den pathophysiologischen Prozessen bei der linksventrikulären Hypertrophie zählt neben der Myozytenhypertrophie auch eine Kumulation von interstitiellen Kollagenfasern. Auch hier spielt das Angiotensin II eine wesentliche Rolle, indem es die Fibroblastenproliferation induziert und so durch Akkumulation von Kollagen Typ I und III zur Fibrose und durch die damit verbundene Erhöhung der myokardialen Steifheit zum Entstehen einer diastolischen Dysfunktion beiträgt (Cuspidi et al. 2006).

Diese pathophysiologischen Umbauprozesse haben einen negativen Einfluss auf die Compliance des Ventrikels, wodurch die diastolische Füllung des LV beeinträchtigt wird.

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es so zu einer Dysfunktion des LV, welche sowohl die systolische, als auch die diastolische Phase umfasst.

Aufgrund eines vielschichtigen Zusammenspiels einzelner Faktoren, stellt die LVH einen unabhängigen Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse dar (Koren et al. 1991, Schillaci et al. 2002, Schmieder und Messerli 2000). Patienten mit LVH haben ein höheres Risiko für Schlaganfälle, KHK und plötzlichen Herztod (Artham et al. 2009, Gosse 2005).

### 2.2.2 Echokardiographische Definition der Hypertrophie

Anhand der relativen Wanddicken (RWT) und des linksventrikulären Massenindex (LVMI) lassen sich vier geometrischen Formen der linksventrikulären Hypertrophie definieren (Gerds et al. 2008, Conrady et al. 2004). Es wird zwischen normaler LV-Geometrie, konzentrischem Remodelling, exzentrischer LVH und konzentrischer LVH unterschieden. Eine differenzierte Unterteilung ist aufgrund des unterschiedlichen Einflusses der Hypertrophie auf die Morbidität und Mortalität von Bedeutung. Dabei weisen Patienten mit essentieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie eine Erhöhung der Zehnjahresmortalität um circa 10% gegenüber Gesunden auf (Koren et al. 1991, Adamu et al. 2009). Die Framingham Studie (Levy et al. 1990) zeigte, dass jede Erhöhung der LV Masse um  $50\text{g/m}^2$  mit einer Erhöhung des relativen Risikos für eine kardiovaskuläre Erkrankung auf einen Risikofaktor von 1,49 für Männer und 1,57 für



Frauen verbunden war. Die 2008 publizierte LIFE Studie (Gerds et al. 2008) zeigte ein 3- fach bzw. 2,7- fach erhöhtes Risiko für kombinierte kardiovaskuläre Ereignisse bei konzentrischer Veränderung des Herzmuskels (Remodelling bzw. Hypertrophie) im Gegensatz zu einem nur 1,8- fach erhöhtem Risiko bei Patienten mit exzentrischer LVH. Patienten mit konzentrischem Remodelling wiesen zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle auf. Patienten mit einer neu aufgetretenen konzentrischen Hypertrophie hatten ein 1,6- fach höheres Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes als Patienten mit exzentrischer Hypertrophie. In einer Studie, die den Einfluss der LVH auf die Mortalität bei Patienten über 70 Jahre mit einer normalen EF untersuchte wies die Mortalitätsrate bei konzentrischem Remodelling 15,5%, bei konzentrischer LVH 15,9 und bei exzentrischer LVH 13,7% verglichen mit 11,5% bei normaler Geometrie auf (Lavie et al. 2006).

Die einzelnen Formen der linksventrikulären Hypertrophie werden im folgendem erläutert und sind anhand Abbildung 1 verdeutlicht.

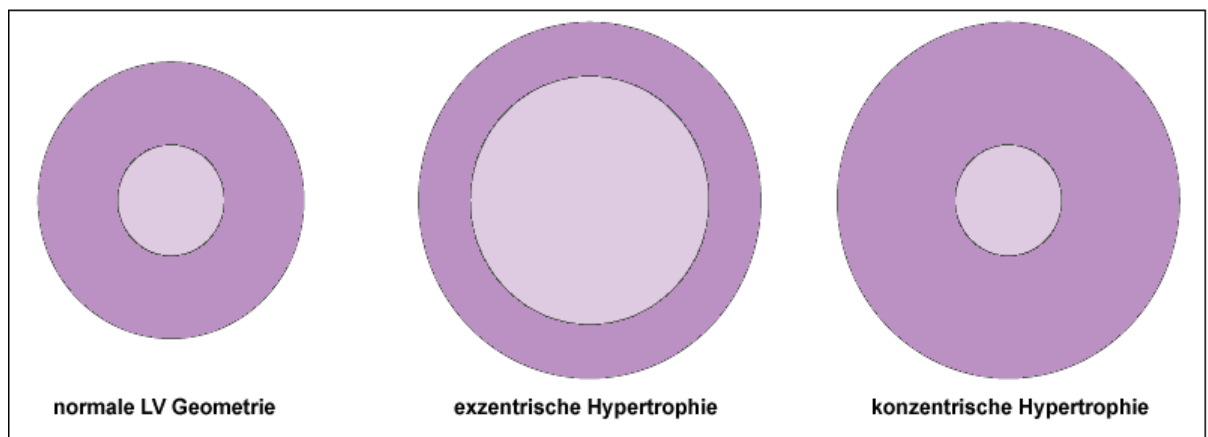


Abb. 1: Einteilung der linksventrikulären Geometrie in die entsprechenden Hypertrophieformen

#### 2.2.2.1 Konzentrisches Remodelling

Die durch die arterielle Hypertonie hervorgerufene Druckbelastung resultiert zunächst in einer Verkleinerung des enddiastolischen Volumens bei bereits verdickten Wänden. Der LVMI ist bei dieser Form der linksventrikulären Hypertrophie noch im Normbereich. Für die Einteilung nach LVMI und RWT ergibt dies:  $RWT > 0,42$  und  $LVMI < 115\text{g/m}^2$  KOF für Männer/  $< 95\text{g/m}^2$  KOF für Frauen. Die Form des konzentrischen Remodelling kommt statistisch gesehen häufiger bei Frauen vor (Shipilova et al. 2003).

#### 2.2.2.2 Exzentrische Hypertrophie

Zur exzentrischen LVH kommt es durch erhöhten diastolischen Wandstress. Die Dilatation des Ventrikels reduziert den diastolischen Wandstress, erhöht aber zu Beginn den systolischen Wandstress. Infolge dessen kommt es zu einer Zunahme der Wanddicke. Bei der exzentrischen Hypertrophie werden neue Sarkomere „in Reihe“ zu bereits bestehenden Sarkomeren hinzugefügt (Mihl et al. 2008). Es kommt zu einem stärkeren Längenwachstum der Muskelfasern, ohne wesentliche Zunahme ihres Querschnittes. Für die Einteilung nach RWT und LVMI ergibt dies:  $RWT < 0,42$  und  $LVMI \geq 115\text{g/m}^2$  KOF für Männer /  $\geq 95\text{g/m}^2$  KOF für Frauen. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht (Shipilova et al. 2003) und Adipositas mit dem Auftreten einer exzentrischen Hypertrophie (Paunovic et al. 2006).

#### 2.2.2.3 Konzentrische Hypertrophie

Durch die Zunahme der Nachlast werden für die Öffnung der Aortenklappe ständig höhere Drücke notwendig. Dieser steigende intraventrikuläre Druck führt zu einer Zunahme des myokardialen Wandstress. Dieser ist Hauptstimulator für die kardiale Hypertrophie des druckbelasteten Herzen. Das Kammervolumen bleibt bei dieser Form der LVH konstant bzw. wird unter Umständen sogar kleiner. Das Herz reagiert mit der Ausbildung neuer Sarkomere „parallel“ zu bereits bestehenden (Mihl et al. 2008). Dabei bleibt die Länge der Muskelfasern konstant, die Durchmesser nehmen aber zu. Für die

Einteilung nach RWT und LVMI bedeutet dies:  $RWT > 0,42$  und  $LVMI \geq 115\text{g/m}^2$  KOF für Männer /  $\geq 95\text{g/m}^2$  KOF für Frauen. Im Alter steigt die Prävalenz für das Auftreten einer konzentrischen Hypertrophie im Vergleich zu anderen geometrischen Formen am stärksten an (Shipilova et al. 2003). Ohne frühzeitige Therapie einer konzentrischen Hypertrophie mit LV- Dysfunktion kann es zum Übergang in die exzentrische Dilatation mit progressiver Herzinsuffizienz kommen (Schiemann und Stimpel 1997).

### **2.3 Einfluss der LV Hypertrophie auf die globale und regionale Myokardfunktion**

Trotz kontinuierlicher Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten entwickelt ein Großteil der Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im weiteren Krankheitsverlauf das Bild einer koronaren Herzinsuffizienz. Dabei geht man davon aus, dass Patienten mit reduzierter EF eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels ausbilden (McMurray und Pfeffer 2002), wohingegen bei Patienten mit normaler EF der Begriff diastolische Dysfunktion zum Gebrauch kommt. (Zile und Brutsaert 2002). Die diastolische Dysfunktion umfasst Störungen in der ventrikulären Relaxation, Dehnbarkeit und Füllung, unabhängig davon ob die EF normal oder erniedrigt ist und der Patient symptomatisch oder asymptomatisch ist (Leite-Moreira 2006). Dabei kann es durch Einschränkungen in der Ventrikelfüllung zu einem Abfall des Herzminutenvolumens bis hin zur Myokardischämie kommen. Aus diesem Grund besitzt die Beurteilung der diastolischen Funktion im klinischen Alltag den selben Stellenwert wie die Beurteilung der systolischen Funktion.

Solange die Wandspannung durch die kompensatorische Hypertrophie oder durch andere Kompensationsmechanismen konstant gehalten wird, kommt es zu keiner Veränderung des Herzzeitvolumens. Wenn die Prozesse allerdings dekompensieren und somit kein ausreichendes Herzzeitvolumen generiert werden kann, kommt es zur Abnahme der Pumpleistung und in dessen Folge zu einem weiteren Druckanstieg im

linken Ventrikel. Klinisch gesehen manifestiert sich dies als Abnahme der Leistungsfähigkeit und als Auftreten von Belastungsdyspnoe bis hin zur Ruhedyspnoe. Im weiteren Verlauf kann sich durch den erhöhten Ventrikeldruck eine Abnahme in der Koronarperfusion ausbilden. Dies betrifft vor allem die inneren Schichten des Myokards bedingt durch den epikardialen Verlauf der Koronarien mit weiterer Gefäßaufzweigung in Richtung Endokard. Eine Herzwandhypertrophie mit Zunahme der Perfusionsstrecke und gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf führt damit zur zunehmender Sauerstoffauschöpfung des arterialisierten Blutes und somit zum Auftreten einer Angina Pectoris- Symptomatik bei anfangs noch unauffälligen, stenosefreien Koronarien. Durch die chronisch verminderte Ventrikelperfusion in Zusammenhang mit einer überschießenden Sympathikusaktivität kann es zu Störungen in der myokardialen Reizleitung kommen. Das Risiko an einem plötzlichen Herztod zu versterben ist bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie gegenüber der Normalbevölkerung signifikant erhöht (Lavie et al. 2006, Levy et al. 1990).

Die bisher zur Verfügung stehenden Verfahren zur Detektion systolischer und diastolischer Dysfunktionen waren durch ihre geringe Sensitivität, oder ihren invasiven Untersuchungscharakter limitiert (Bursi et al. 2006). Der invasiv gemessene LVEDP war bislang der genaueste Parameter und ist bis heute GoldStandard für die Abschätzung diastolischer Dysfunktion (Liang et al. 2006) und somit entscheidend für Prognose und Therapieplanung. Mit Hilfe der Echokardiographie versucht man die diastolische Funktion mit entsprechenden Parametern nichtinvasiv einzuschätzen.

## **2.4 Echokardiographische Erfassung der hypertrophiebedingten Auswirkung auf die LV- Funktion**

Aufgrund fehlender Strahlenbelastung, guter Mobilität, universellen Einsatzmöglichkeiten, sowie einem geringen technischen und finanziellen Aufwand bildet die Echokardiographie die Basis der nichtinvasiven Bildgebung in der Kardiologie (Murphy et al. 1975, Sahn und Henry 1978). Zur Erfassung der Pathologien stehen in erster Linie die folgenden echokardiographischen Modalitäten zur Verfügung: M- Mode, B- Bild, CW- Doppler, PW- Doppler sowie der farbkodierte Doppler. Mittels M- Mode Verfahren bzw. anhand des B- Bildes können im klinischen Alltag folgende Parameter zur Beurteilung der LV- Dimensionen und systolischen LV-Funktion abgeleitet werden: LV- Durchmesser, Wanddicken, EF nach Simpson oder Teichholz. Bei der Kalkulation der EF nach Simpson aus der Differenz der diastolischen und systolischen linksventrikulären Fläche gehen allerdings bestehende Wandbewegungsstörungen maßgeblich in der Summe in die Berechnung ein, ohne dass sich anhand der Werte ein Rückschluss auf die Lokalisation der Wandbewegungsstörung ziehen lässt.

In der klinischen Routine wird die regionale Myokardkinetik lediglich visuell durch den Untersucher im B- Bild beurteilt. Insbesondere ist aber diese Erfassung der Wandbewegungsstörungen als semiquantitatives Verfahren nicht unerheblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig, was letztendlich zu einer deutlichen Streuung der Untersuchungsergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern führen kann (Hoffmann et al. 1996).

Die Beurteilung der diastolischen LV- Funktion stützte sich bisher in erster Linie auf das linksventrikuläre Füllungsprofil über der Mitralklappe, abgeleitet anhand des PW- Dopplers. Bei diesem Verfahren wird die Auswirkung einer myokardialen Relaxationsstörung auf die diastolische Druckdifferenz zwischen linkem Vorhof und linker Kammer, während der diastolischen Füllungsphase erfasst (Naqvi et al. 2001). Bei normalen physiologischen Verhältnissen erfolgt 75% des diastolischen Einstroms in der frühen Diastole (E-Welle). Nur ca. 25 % des transmitralen Einstroms erfolgt nach der Kontraktion des linken Vorhofes in der späten Diastole (A-Welle). Daraus ergibt

sich ein Verhältnis  $E/A > 1$ . Bei Reduktion der linksventrikulären Compliance sinkt der Anteil des frühdiastolischen Einstroms als Ausdruck der Störung der aktiven Relaxation des linken Ventrikels. Das somit im linken Vorhof (LA) verbleibende frühdiastolische Volumen nimmt zu. Durch die spätdiastolische atriale Kontraktion steigt die spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit und in Folge dessen die A-Welle an. Das Verhältnis  $E/A$  verschiebt sich zu Werten  $< 1$ . Im folgenden Stadium der „Pseudonormalisierung“ steigt der linksatriale Druck, wodurch die frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit und damit die E-Welle trotz reduzierter myokardialer Relaxationsfähigkeit erneut ansteigt. Diese Erhöhung führt zu einer kompensatorischen Abnahme der spätdiastolischen Einstromgeschwindigkeit und somit der A-Welle. Die im Anfangsstadium normale Dezelerationszeit der E-Welle ( $150 \pm 20\text{ms}$ ) sinkt im Stadium der Pseudonormalisierung durch die abrupte Beendigung der frühen diastolischen Füllung durch den erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck auf Werte  $< 130\text{ ms}$  ab. Das dritte Stadium der diastolischen Dysfunktion ist die Restriktion. Bei der transmitralen Flussgeschwindigkeit steigt die E- Welle weiter an, wobei die Dezelerationszeit weiter abnimmt. Eine Limitation der Blutflussdopplerprofile stellt das hauptsächliche Augenmerk auf den diastolischen Füllungsdruckes dar, wobei die intrinsischen Eigenschaften des Myokards vernachlässigt werden (Oh et al. 2006).

Zur direkten Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion über die subjektive Einschätzung von Kinetikstörungen hinaus, wurde Ende der 90er Jahre die Myokarddopplerechokardiographie (MDE) zunächst als gepulster Doppler (Isaaz et al. 1989) und im weiteren Verlauf der farbcodierte Gewebedoppler (Sutherland et al. 1994, Yamazaki und Hayamizu 1994) entwickelt. Basis dieser Methoden bilden die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Blut und Myokard bezüglich der Bewegungsgeschwindigkeit und der Blutamplitude. Anhand dessen werden Signale vom fließenden Blut herausgefiltert und lediglich die Bewegungsgeschwindigkeit des Myokards farbcodiert auf das vorhandene B- Bild projiziert. Damit war es möglich die regionale Bewegungsgeschwindigkeit des Myokards gezielt aus einzelnen Wandbereichen zu quantifizieren. Aus diesen Geschwindigkeiten lassen sich wiederum die Bewegungsdistanz des ausgewählten Myokardbereiches und die Deformationseigenschaften anhand der Strain (Dehnung) und der Strain Rate (Dehnung

pro Zeit) berechnen (Teske et al. 2007). Mit der Messung von Strain, Strain Rate und der Gewebegeschwindigkeit als weniger lastabhängige Parameter kann die diastolische Relaxation sowohl hinsichtlich ihrer Maxima im Kurvenverlauf beurteilt werden (Bountiukos et al. 2006), als auch der zeitliche Ablauf bestimmt werden.

Während die Erhebung der Mitralklappenringgeschwindigkeit mittels des gepulsten PW-Doppler zur Erfassung der linksventrikulären Füllungsdrücke im klinischen Alltag zur Anwendung kommt, so ist die Strain- und Strain Rate Analyse mittels farbcodiertem Gewebedoppler durch einen nicht unerheblichen Zeitaufwand für die offline Analyse gekennzeichnet. Zudem basieren beide Verfahren auf dem Doppler-Prinzip und sind somit winkelabhängig.

Die Speckle Tracking Echokardiographie (2D-STE) überwindet als Alternativmethode einen Teil der Limitationen der Myokarddopplerechokardiographie und kann zur Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion genutzt werden (Kaluzynski et al. 2001, Kim et al. 2008, Pislaru et al. 2002).

## 2.5 Speckle Tracking Echokardiographie

Anhand der Methode der 2D-STE und ihrer Analyse von B- Bildern kann man myokardiale Wandbewegungen in Echtzeit erfassen (Leitman et al. 2004). Das der 2D-STE zu Grunde liegende Prinzip beruht auf der Reflektion des Ultraschallstrahls im Myokard, welches im zweidimensionalen Ultraschallbild ein zufälliges und willkürliches Muster an Speckles erzeugt. Speckles sind akustische Marker, die durch die Interferenz des Ultraschallstrahls mit im Myokard enthaltenen Objekten, die in ihrem Durchmesser kleiner als der Wellenabstand des Ultraschallstrahls sind, entstehen (Stoylen 2009). Jede Region im Myokard erhält so ein einzigartiges Muster, eine Art charakteristischen Fingerabdruck (Rappaport et al. 2006). Ein solches typisches Muster ist anhand der Abbildung 2 verdeutlicht.

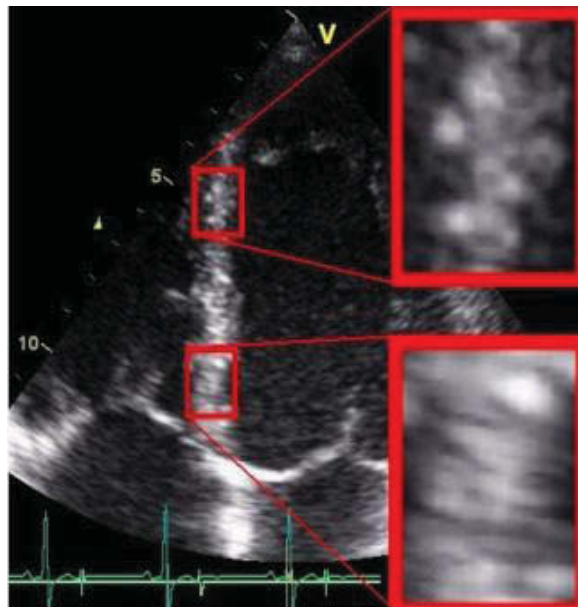


Abb.2: typisches Beispiel eines Musters der Speckles. Beide Kästchen zeigen jeweils ein für diesen Myokardabschnitt charakteristisches Bild an Speckles (Stoylen et al. 2003)



Die Speckles folgen der Bewegung des Myokards und bleiben von Bild zu Bild einer B-Bild Aufnahme nahezu konstant. Nach der Definition von Kernels (Beobachtungseinheiten), kann man diese mit Hilfe eines Suchalgorithmus als gleiche oder als ähnlichste Region anhand des Speckle Musters im Verlauf der Myokardbewegung von Bild zu Bild verfolgen und ihre neue Myokardposition im Vergleich zur Ausgangsposition detektieren (Stoylen et al. 2003).

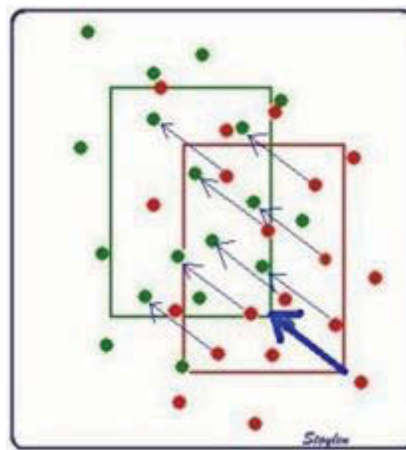


Abb. 3: Beispiel für die Positionsänderung von Speckles. Die roten Punkte verdeutlichen die Speckles während des ersten Frames, die grünen während des Zweiten. Mit Hilfe des Suchalgorithmus kann die Bewegung der Speckles (blau) gemessen und ihre neue Position ermittelt werden (Stoylen et al. 2003)

Die Myokardgeschwindigkeit wird anhand der Bewegung eines Kernel im Sinne seiner Ortsänderung abgeleitet.

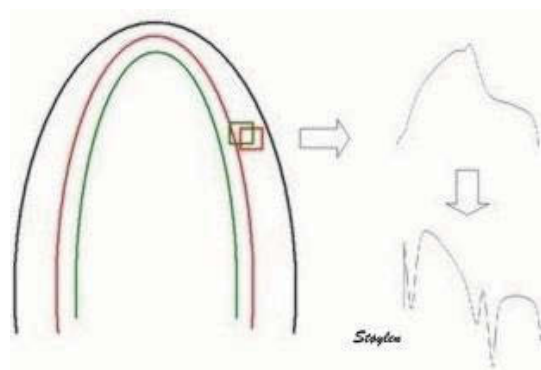


Abb. 4: Bestimmung der Myokardgeschwindigkeit durch Erfassung der Ortsänderung eines zuvor definierten Kernels während des Herzzyklus (Stoylen et al. 2003)

Die Deformation einer Myokardregion lässt sich aus der relativen Bewegung zweier Kernels in Relation zueinander erfassen. Das entspricht der Strain der untersuchten Myokardregion. Die Strain Rate kann bei der 2D- Echokardiographie auf zwei Arten aus dem Strain Wert ermittelt werden; zum einen durch das Verfolgen von Ultraschallsignalen (Crosskorrelationsmethode) oder zum anderen über die Ableitung aus einem Geschwindigkeitsgradienten (Autokorrelationsmethode).

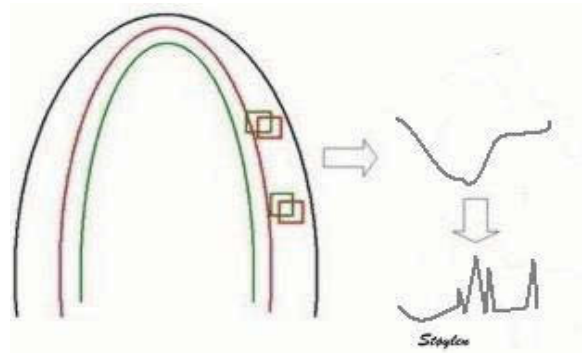


Abb. 5: Berechnung von Strain und Strain Rate. Nach Definition zweier Kernels wird ihre relative Bewegung zueinander berechnet und daraus die Strain-Kurve ermittelt. Anschließend berechnet sich die Strain Rate als Deformation pro Zeit (Stoylen et al. 2003)

Im alltäglichen Gebrauch wiederholen sich die Speckles von Bild zu Bild mit geringen Unterschieden. Das liegt zum einen an der Auswärtsbewegung des Myokards während der Rotation und zum anderen daran, dass immer kleine Differenzen im Bewegungsmuster existieren. Ist die seitliche Auflösung zu gering, kann es durch Interpolation zu einem verwaschenen Bild der Speckles kommen, welche dann vor allem in der seitlichen Richtung schwer zu erfassen sind. Zusätzlich sinkt die seitliche Auflösung mit zunehmender Ultraschalltiefe. Es ist dann möglich, dass der Suchalgorithmus nur noch ähnliche, aber nicht mehr die gleichen Speckle Muster aufsucht (Stoylen et al. 2003). Bei der Berechnung von Strain und Strain Rate kommt der Algorithmus „Sum of Absolut Differences“ zur Anwendung. Mit dieser Methode ist eine Berechnung der Strain und Strain Rate sicher und schnell möglich (Bohs et al. 2000, Rappaport et al. 2006).

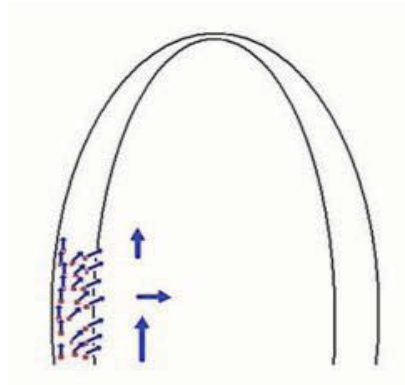


Abb. 6: 2D Strain und Strain Rate anhand STE. Jeder rote Punkt symbolisiert einen Kernel. Die Geschwindigkeit nimmt von der Basis zur Spitze ab und die verschiedenen Bewegungen entlang des Segmentes ergeben die longitudinale Strain und Strain Rate (Stoylen et al. 2003)

Durch eine größere Anzahl von Kernels, welche sowohl längs als auch quer zur Wand verteilt sind, können die Parameter in 2 Dimensionen (2D STE) longitudinal und transversal für jeden Kernel ermittelt werden (Bohs et al. 2000). Je kleiner die Kernels sind, umso anfälliger zeigen sie sich für Störgeräusche. Werden die Kernels zu groß gewählt, kommt es allerdings zur Beeinträchtigung der räumlichen Auflösung. Eine Möglichkeit zur Kompensation ist die Auswahl einer Anzahl an relativ stabilen Kernels von Frame to Frame, so dass die Chance der Wiedererkennung durch das Program hoch ist. Eine weitere Methode der Ausschluß ungünstiger Kernels aus der Analyse.

Durch die Verwendung vieler Kernels und Durchschnittsberechnung ihrer Werte sind die ermittelten Kurven relativ stabil. Das liegt daran, dass der Einfluss von Artefakten reduziert ist. Allerdings kann so der abrupte Übergang zwischen gesundem und krankem Gewebe oft maskiert werden (Modesto et al. 2006).

Der große Vorteil des Speckle Tracking gegenüber der MDE liegt in der Winkelunabhängigkeit dieser Methode. Die Messung erfolgt unabhängig von der Anschallrichtung des Myokards. Man erhält eine bessere laterale Auflösung, weil das B-Mode-Bild über eine höhere Liniendichte verfügt, als das bei der MDE-Technik der Fall ist (Stoylen et al. 2001). Einen weiteren Vorteil stellt die zweidimensionale Messung dar. So können longitudinale und radiale Bewegung sowie Deformation gleichzeitig dargestellt werden (Amundsen et al. 2006).

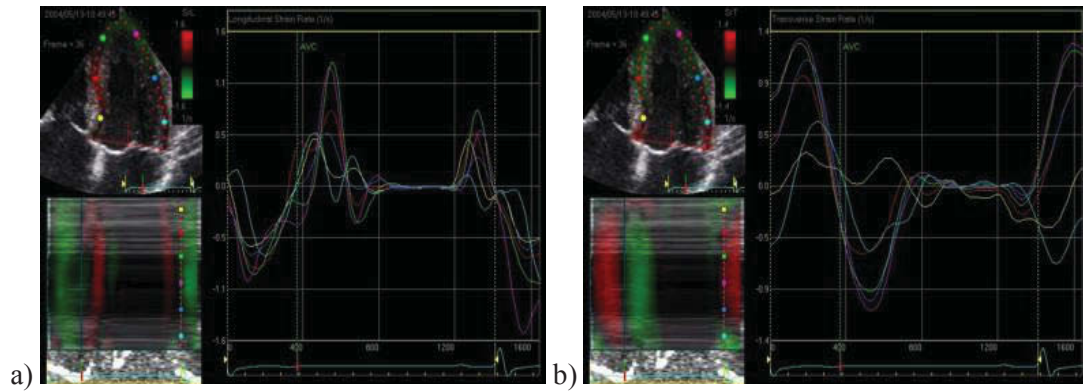


Abb. 7: Longitudinale (a) und transversale (b) Strain Rate abgeleitet aus einer B-Bild-Aufnahme (Stoylen et al. 2003)

Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Zeitersparnis durch die automatischen Verfolgungsalgorithmen. Während bei der MDE die Messzelle von Hand nachgeführt werden muss, wird bei der 2D-STE die initial festgelegte Messzelle automatisch nach dem Speckle-Muster von Bild zu Bild bewegt.

## **2.6. Myokardiale Funktionsparameter**

Um die myokardiale Funktion quantifizieren zu können, stehen folgende Parameter zur Verfügung: Displacement, Tissue Velocity, Strain und Strain Rate. Displacement und Tissue Velocity spiegeln dabei die Bewegung, Strain und Strain Rate die Deformation des Myokards wieder (Stoylen et al. 2003).

### **2.6.1 Displacement (Verschiebung)**

Unter Displacement versteht man die Positionsveränderung eines Objektes innerhalb des Koordinatensystems (Stoylen et al. 2003). Auf das Myokard bezogen gibt Displacement die Distanz, die eine Herzstruktur während eines Herzzyklus zurücklegt, wieder. Ihre Einheit wird in mm angegeben.

### **2.6.2 Tissue Velocity (Gewebebeschwindigkeit)**

Innerhalb des kardialen Zyklus bewegt sich das Myokard, wobei es Unterschiede bei den Geschwindigkeiten der regionalen Abschnitte gibt. Geschwindigkeit ist die Bewegung eines Objektes bezogen auf die Zeit. Sie ist ebenso ein Parameter der Bewegung des Myokards. Die Einheit dieser Größe ist cm/s

### **2.6.3 Strain (Dehnung)**

Anhand der Strain ist es möglich sowohl die globale als auch die regionale Myokardfunktion zu untersuchen (Perk und Kronzon 2009). Unter Strain versteht man die regionale Verkürzung oder Verlängerung eines Myokardsegmentes in Relation zu seiner Ausgangsgröße. Das Herz hat als ein dreidimensionaler Körper unbegrenzte Bewegungsmöglichkeiten in alle Dimensionen des Raumes. Die Lagrangian- Formel erlaubt die mathematische Definition dieser Verformung in einer Dimension.

(Gleichung 2)      Strain (e):       $e = L - L_0 / L_0$

Dabei stellt  $L_0$  die Länge des Objektes am Anfang (unkontrahierte Muskellänge) und  $L$  die Endlänge dar. Strain ist also die Längenänderung des Objektes in Bezug auf seine Ausgangsgröße. Einer Längenzunahme wird ein positiver, einer Längenabnahme ein negativer Wert zugeordnet. Die Gesamtangabe der Strain erfolgt aufgrund ihrer dimensionslosen Größe in Prozent. Da sich die Referenzlänge im Verlauf der Messungen ändert, geht man bei der Berechnung der natürlichen oder regionalen Strain von einer momentanen Länge aus. Über die Bildung des Integrals der Strain Rate Werte kann so die Änderung der Deformierung über ein bestimmtes Zeitintervall gemessen werden.

(Gleichung 3)      Natural Strain:       $e = t_0 \int_t SR dt$

$t_0$  stellt den Referenzzeitpunkt,  $t$  den momentanen Zeitpunkt und  $dt$  ein freies Zeitintervall dar. Anhand der Formel wird deutlich, dass der natürliche Strain unabhängig von der Referenzlänge ist und sich über den gesamten Herzzyklus bestimmen lässt.

#### 2.6.4 Strain Rate

Als Strain Rate bezeichnet man die regionale Verformungsgeschwindigkeit eines Myokardabschnittes. Die Berechnung erfolgt aus dem Geschwindigkeitsgradienten zweier benachbarter Punkte im Myokard. Dabei gibt die Strain Rate die Deformation eines Objektes pro Zeiteinheit an.

(Gleichung 4)      Strain Rate:       $SR = v_a - v_b / d$

$(V_a - V_b)$  beschreibt den Geschwindigkeitsgradienten an den Messpunkten a und b, wohingegen d die Entfernung beider Punkte während der Messung angibt. Für die Strain Rate ergibt sich daraus die Einheit  $s^{-1}$ . Eine Längenzunahme korreliert mit einer positiven, eine Längenabnahme mit einer negativen Strain Rate.

### **3. Ziele der Arbeit**

Ziel der Studie war die Erfassung der regionalen Myokardfunktion mittels 2D Speckle Tracking Echokardiographie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie. Dabei sollten die eventuellen vorhanden Unterschiede zwischen den verschiedenen Hypertrophieformen untersucht werden. Des Weiteren galt es zu erfassen, in welcher Art sich die mit der linksventrikulären Hypertrophie einhergehende regionale Myokarddysfunktion über den linken Ventrikel verteilt. Ebenso wurden in der vorliegenden Arbeit der zeitliche Ablauf und die Synchronizität der Kontraktion und Relaxation des Myokards erfasst. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit, war die Bestimmung der Reproduzierbarkeit der vorhandenen Daten.



## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgt prospektiv über den Zeitraum von Januar 2008 bis Januar 2010.

Insgesamt wurden 88 Patienten (32 männlich/ 56 weiblich), welche sich auf einer der Stationen des Klinikums I der Inneren Medizin der Friedrich- Schiller- Universität Jena befanden, untersucht.

Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- Essentielle arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck  $> 140\text{mmHg}$  und/oder diastolischer Blutdruck  $> 90\text{mmHg}$ , oder 24h Blutsruckmessung RR  $> 135/80\text{mmHg}$ , oder Behandlung mit antihypertensiven Medikamenten  $> 6$  Monate)
- Ausschluss einer signifikanten koronaren Herzerkrankung in einem Linksherzkatheter in den letzten 6 Monaten

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Nicht einwillungsfähig bezüglich der Studie
- Schlechte Schallbarkeit
- Koronare Herzerkrankung mit Stenosen der Koronargefäße  $> 50\%$  in der selektiven Koronarangiographie
- Myokardinfarkt oder Myokardrevaskularisierung in der Vorgeschichte

- Hämodynamische relevante Vitien:
  - Aorten-, Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz > mittelgradig
  - Mitralstenose mit einer Öffnungsfläche nach PHT < 2 cm<sup>2</sup>
  - Aortenstenose Vmax > 2,5 m/sec
  - Shuntvitien und angeborene Herzfehler
- Aktive oder behandelte Myokarditis, Endokarditis oder Kardiomyopathie,
- Mechanischer bzw. biologischer Mitral- oder Aortenklappenersatz
- Pulmonal arterieller systolischer Druck > 30 mmHg in Ruhe
- Permanentes Vorhofflimmern
- Echokardiographisch reduzierte syst. Funktion des linken Ventrikels (EF < 55%)
- Bindegewebserkrankungen (z.B. Kollagenosen)
- Niereninsuffizienz mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- Aktive oder behandelte maligne Erkrankung
- Manifeste Hyper- oder Hypothyreose

Die Patienten wurden anhand des linksventrikulären Massenindex (LVMI) und der relativen Wanddicke (RWT) in folgende 4 Gruppen unterteilt:

1. Normale Geometrie (RWT < 0,42 und LVMI < 115 g/m<sup>2</sup> KOF für Männer/  
< 95 g/m<sup>2</sup> KOF für Frauen)
2. Konzentrisches Remodeling (RWT > 0,42 und LVMI < 115 g/m<sup>2</sup> KOF für  
Männer/ < 95 g/m<sup>2</sup> KOF für Frauen)
3. Exzentrische Hypertrophie (RWT < 0,42 und LVMI ≥ 115 g/m<sup>2</sup> KOF für  
Männer/ ≥ 95 g/m<sup>2</sup> KOF für Frauen)
4. Konzentrische Hypertrophie (RWT > 0,42 und LVMI ≥ 115 g/m<sup>2</sup> KOF für  
Männer/ ≥ 95 g/m<sup>2</sup> KOF für Frauen)

## 4.2 Koronarangiographie

Bei allen Studienteilnehmern wurde im vorausgehenden halben Jahr eine elektive Linksherzkatheteruntersuchung aus klinischer Indikation durchgeführt. Indikationen waren dabei Verdacht auf KHK, instabile Angina pectoris und ein positiver Ischämienachweis in der Ergometrie bzw. in der Myokardszintigraphie. Die Koronarangiographie erfolgte durch einen transfemorale Zugang nach Seldinger Technik über eine 5 French Schleuse. Neben dem koronarangiographischen Ausschluß von signifikanten Stenosen  $> 50\%$  erfolgte simultan zur LVEDP-Messung die Registrierung von LV-Druckkurven zusammen mit dem EKG in einem Druckbereich von 0-180 mmHg. Der LVEDP- Wert wurde kurz vor dem systolischen Anstieg am Druckplateau gemessen und als Durchschnittswert aus 5 aufeinander folgenden Herzzyklen berechnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich der LVEDP- Wert von Schlag zu Schlag um nicht mehr als 4 mmHg unterschied. Anhand der Druckkurve wurden die positiven und die negativen Druckgradienten ( $\pm dp/dt$ ) ermittelt. Ein positiver Gradient war dabei gleichzusetzen mit der isovolumetrischen Kontraktionsphase (Zeit zwischen Mitralklappenschluss und Aortenklappenöffnung). Ein negativer Gradient beschreibt die isovolumetrische Relaxationsphase (die Zeit zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung).

Die Ejektionsfraktion berechnete sich anhand der manuellen Planimetrie auf digital aufgezeichneten Ventrikulogrammen in der RAO 30° Position.

### **4.3 Echokardiographische Untersuchung**

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Ultraschallgerät System Vivid- Seven (GE Medical Systems, Horten, Norwegen), das mit einem M4S/ 1,5-4 MHz Schallkopf und MDE- Technik ausgerüstet ist, durchgeführt. Die Untersuchungszeit betrug ca. eine Stunde. Die echokardiographische Untersuchung erfolgte in Linksseitenlage bei hochgelagertem Oberkörper. Dabei wurden standardisiert die parasternale und apikale Anlotung abgeleitet. Für die Dauer der gesamten Untersuchung wurde simultan ein 1- Kanal- EKG registriert. Nach entsprechend standardisiertem Untersuchungsablauf erfolgte die echokardiographische Evaluation mittels M-Mode, B-Mode und Dopplerverfahren. Dabei erfolgte eine Registrierung und Archivierung der entsprechenden Aufnahmen. Des Weiteren wurden spezielle studienspezifische Untersuchungen mittels MDE und Speckle Tracking registriert. Simultan zur Echokardiographie wurde für jeden Patienten ein Protokoll angefertigt, in dem die einzelnen Aufnahmen mit entsprechenden Patientendaten archiviert wurden. Die gewonnenen Daten wurden im Anschluss in eine Datenbank aufgenommen.

#### **4.3.1. Standardisierter echokardiographischer Untersuchungsablauf**

##### **4.3.1.1. M- Mode- Untersuchung**

Die anatomischen M-Mode- Messungen wurden nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography durchgeführt.

Im parasternalen Längsschnitt wurden standardisierte M-Mode-Darstellungen der entsprechenden Zielstrukturen durchgeführt. Ziel war die Erfassung der Dicke des Septums und der Hinterwand des linken Ventrikels sowie des Durchmessers des linken Ventrikels im Verlauf der Systole und Diastole. Der Beginn der R-Zacke im EKG markierte dabei den enddiastolischen Zeitpunkt. Der Zeitpunkt der Messung während der Systole war abhängig vom Bewegungsmuster des Septums.

Position 1 der M- Mode- Untersuchung verlief durch die Aortenklappe und den linken Vorhof. Ziel war die Bestimmung der Diameter von Aortenwurzel und linkem Vorhof. Der Aortendiameter wurde enddiastolisch gemessen. Die Messung des maximalen linksatrialen Durchmessers erfolgte endsystolisch, zum Zeitpunkt des T- Wellen Endes. Alle M- Mode- Messungen wurden nach der „leading- edge“- Methode durchgeführt. Dabei wird die Messung unterhalb der dünnsten durchgehenden Endokardlinie begonnen und bis einschließlich der Epikardgrenze durchgeführt.

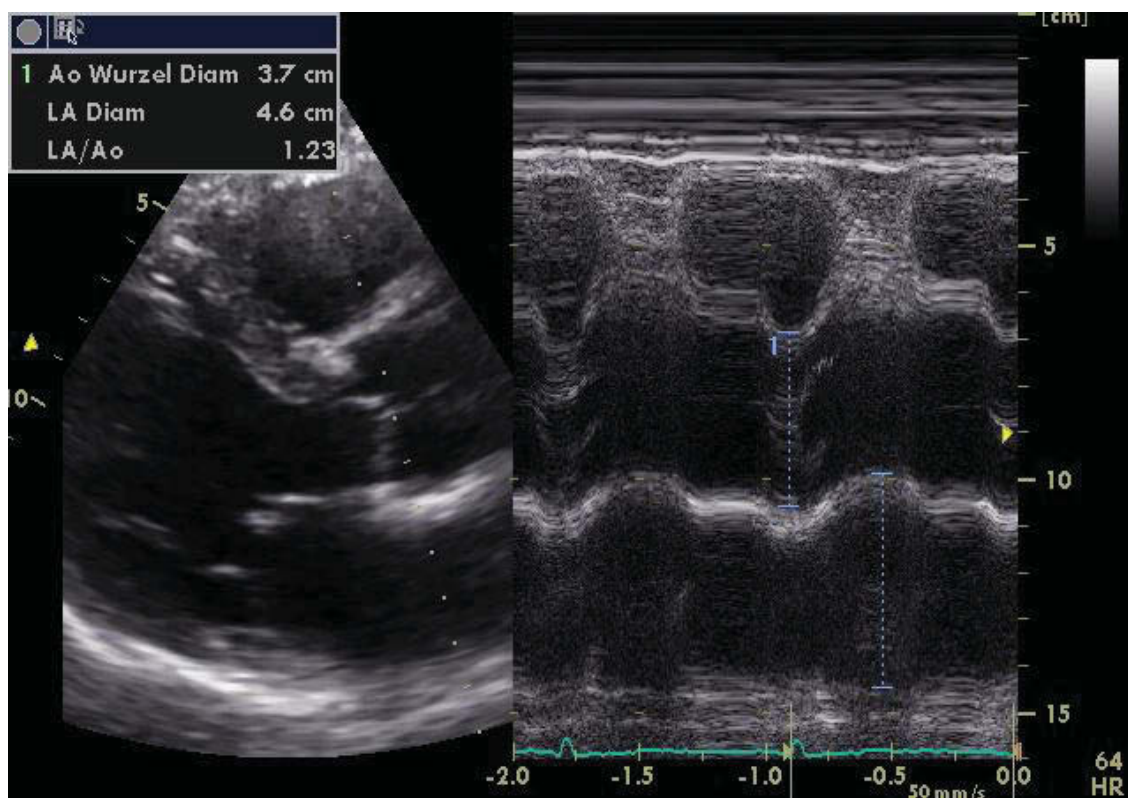


Abb.8: M-Mode durch Aortenklappe und linken Vorhof (Position 1)

Abkürzungserklärung und Referenzbereich in Klammern:

Ao Wurzel Diam = Aortenwurzel- Durchmesser [28- 44mm]

LA Diam = linksatrialer Durchmesser [< 40mm]

LA/Ao = LA zu Aortenwurzel- Verhältnis [<1,2]

M-Mode Position 2 verlief durch die Mitralklappenebene. Dabei wurden die Klappenöffnungs- bzw. Klappenschlusszeitpunkte erfasst.

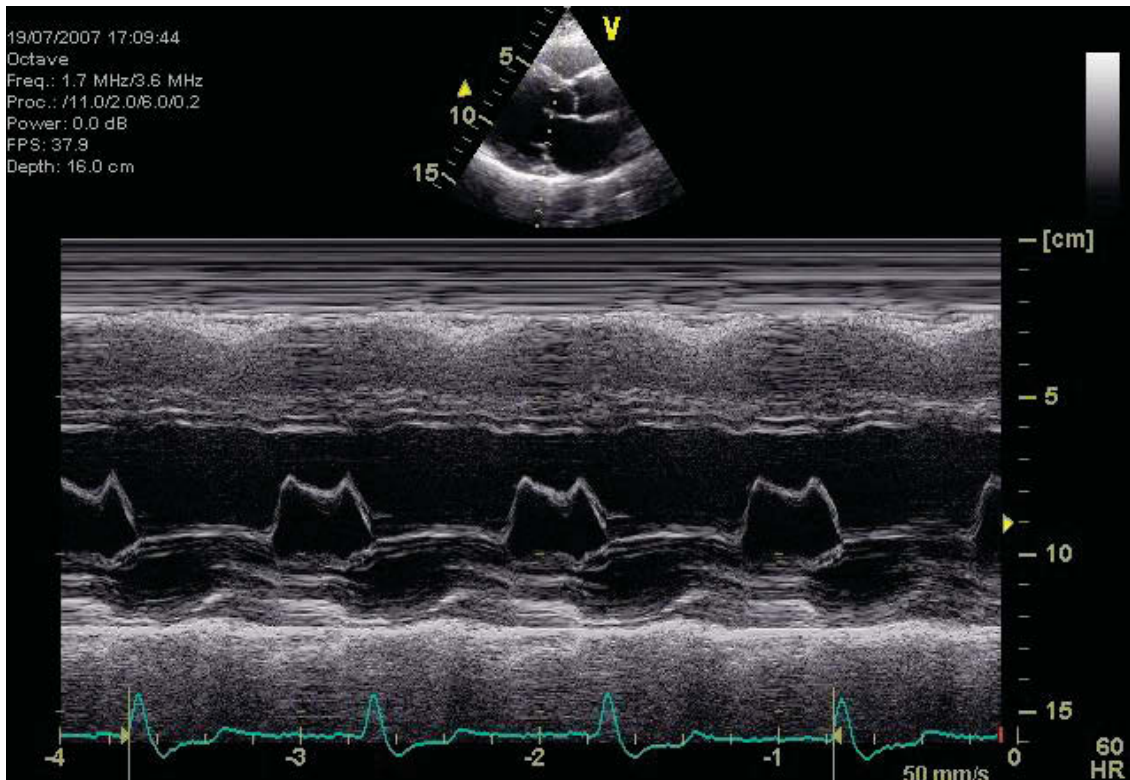


Abb. 9: M-Mode durch Mitralklappenebene (Position 2)

M-MODE- Position 3 verlief durch die Ebene des rechten Ventrikels, das interventrikuläre Septum, den linken Ventrikel und die linksventrikuläre freie posteriore Wand. Es wurden folgende Dimensionen ermittelt:

- Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch (LVEDd)
- Durchmesser des linken Ventrikels endsystolisch (LVEDs)
- Enddiastolischer Durchmesser des interventrikulären Septums (IVSd)
- Endsystolischer Durchmesser des interventrikulären Septums (IVSs)
- Durchmesser der linken Ventrikelwand enddiastolisch (PWd)
- Durchmesser der linken Ventrikelwand endsystolisch (PWs)



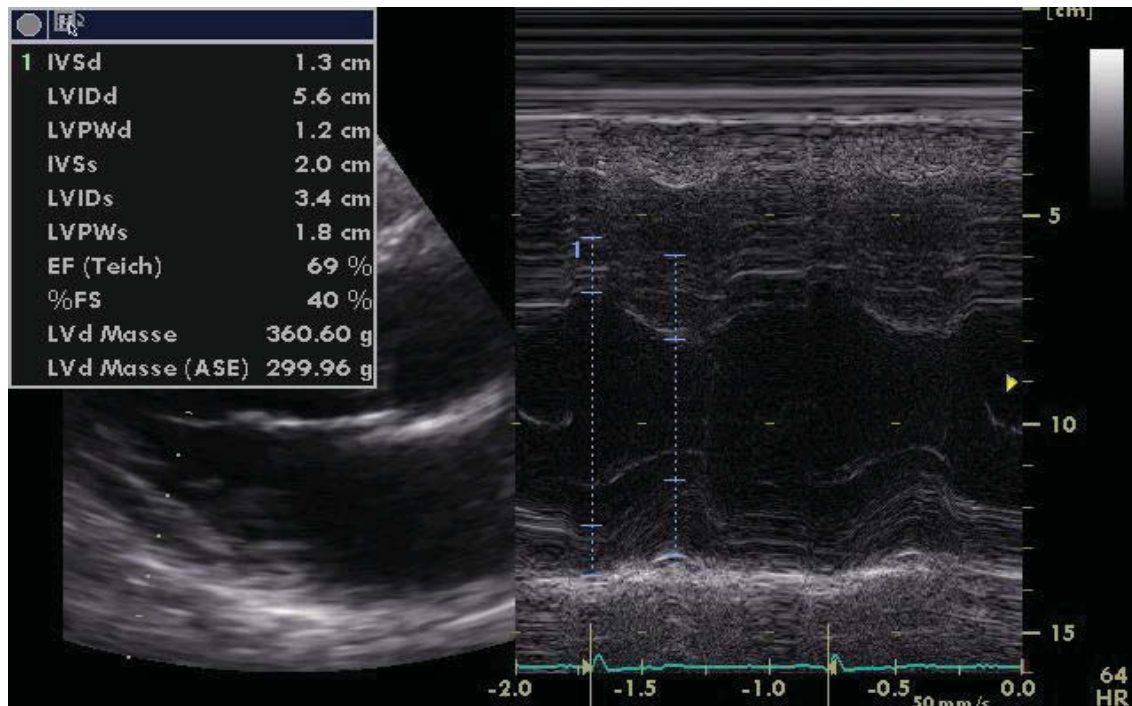


Abb.10: M-Mode durch die Ebene des rechten Ventrikels, des interventrikulären Septums, des linken Ventrikels und der freien posteriore Wand (Position 3)

Abkürzungserklärung und Referenzbereich in Klammern

IVSd = Durchmesser interventrikuläres Septum in Diastole [ $<5$ -12mm]

IVSs = Durchmesser interventrikuläres Septum in Systole

LVIDd = Linksventrikulärer enddiastolischer Innendurchmesser [ $<56$ mm]

LVIDs = Linksventrikulärer endsystolischer Innendurchmesser [26-42mm]

LVPWd = linksventrikulärer posteriorer Wanddurchmesser diastolisch [5-12mm]

LVPWs = linksventrikulärer posteriorer Wanddurchmesser systolisch

EF (Teich) = Auswurfraction linker Ventrikel nach Teichholtz [ $\geq 50\%$ ]

FS = Verkürzungsfraction [25-45%]

LVd Masse = Linksventrikuläre Masse [W 67- 162g / M 88- 224g]

LVd Masse (ASE) = LV Muskelmasse/ KOF [W  $< 109\text{g/m}^2$ / M  $<132\text{g/m}^2$ ]

Aus den Werten wurde die linksventrikuläre segmentale Verkürzungsfraction (LV FS)

(Gleichung 5) 
$$\text{LV FS (\%)} = (\text{LVEDd} - \text{LVEDs}) * 100\% / \text{LVEDd}$$

sowie die Ejektionsfraction nach Teichholz anhand der Formel:

(Gleichung 6) 
$$\text{EF(Tei)} = (\text{EDV} - \text{ESV}) / \text{EDV} * 100\% \quad \text{berechnet.}$$

#### 4.3.1.2. Berechnung der linksventrikulären Masse und der Ejektionsfraction

Die Berechnung der linksventrikulären Masse erfolgte unter Verwendung der M-Mode-Messwerte: dem inneren Durchmesser des linken Ventrikels während der Diastole ( $\text{LVED}_d$ ), die Dicke der Hinterwand ( $\text{PW}_d$ ) und die des Septums ( $\text{IVS}_d$ ) mit Hilfe der Devereux- Formel nach der Penn-Konvention;

(Gleichung 7) 
$$1,04 * ((\text{IVS}_d + \text{LVED}_d + \text{PW}_d)^3 - \text{LVED}_d^3) - 13,6$$

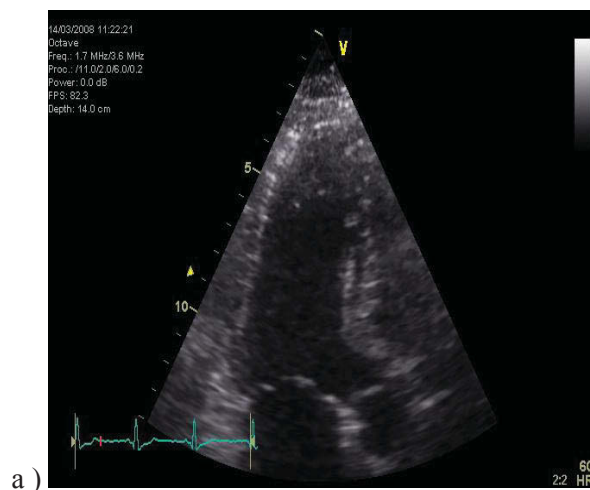
Die Ejektionsfraction wurde nach der Simpson-Methode berechnet. Zuerst erfolgte die Ermittlung der Länge (L) des Ventrikels im 4- bzw. 2-Kammerblick von der Mitralklappe bis zur Herzspitze. Anschließend wurde in der kurzen Achse die Querschnitte des linken Ventrikels auf Höhe Mitralklappe ( $\text{Am}_v$ ), an der Spitze der Papillarmuskeln ( $\text{Apm}_1$ ) und an deren Basis ( $\text{Apm}_2$ ) ermittelt. Mit Hilfe der Formel nach Simpson lies sich jeweils das Volumen in Systole und Diastole berechnen und daraus die Ejektionsfraction bestimmen.

(Gleichung 8) 
$$(\text{Am}_v + \text{Apm}_1) * L/3 + \text{Apm}_2/2 * L/3 + \pi/6 * (L/3)$$

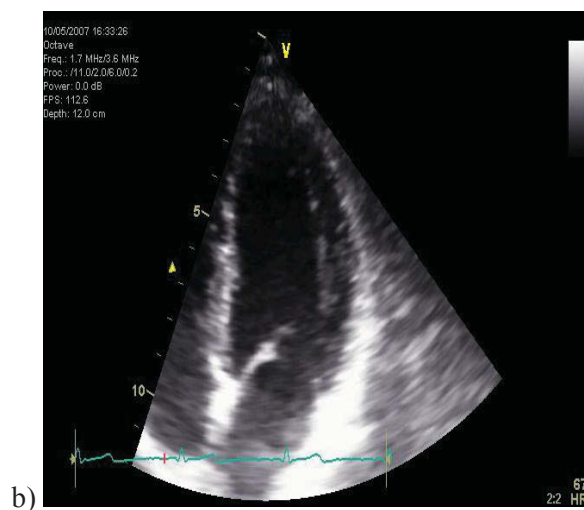


#### 4.3.1.3. Zweidimensionale Echokardiographie

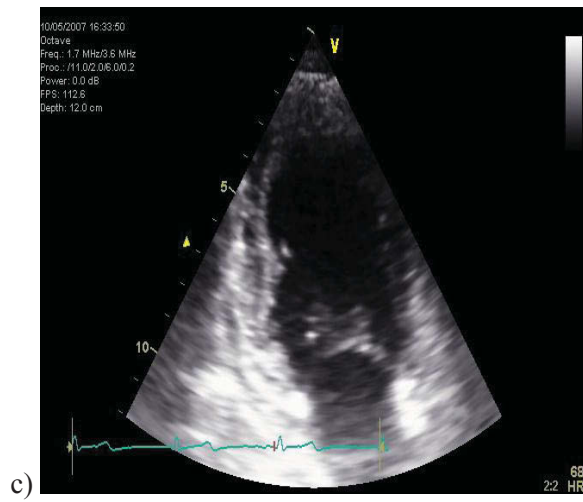
Mit Hilfe der 2D- Schnittbilduntersuchung wurde die Morphologie, die Dimensionen und die dynamische Funktion des Herzens beurteilt. Dabei waren folgende Aufnahmen von Bedeutung: Apikale Einstellung des 4- Kammer-, 2- Kammer- und 3- Kammerblickes inklusive der Herzspitze sowie in der kurzen Achse die Aufnahme von Mitralklappe und Papillarmuskels.



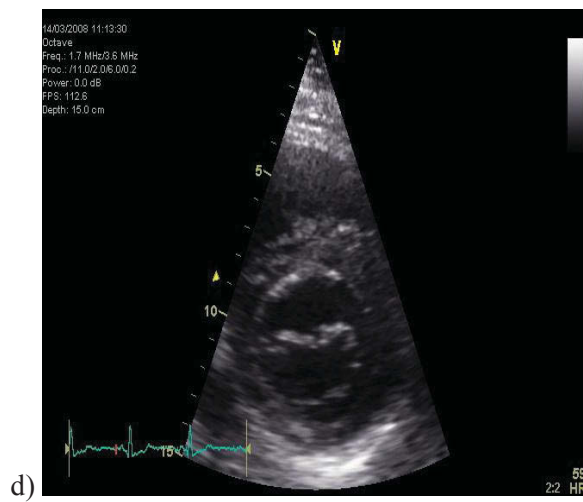
3- Kammerblick longitudinale Achse



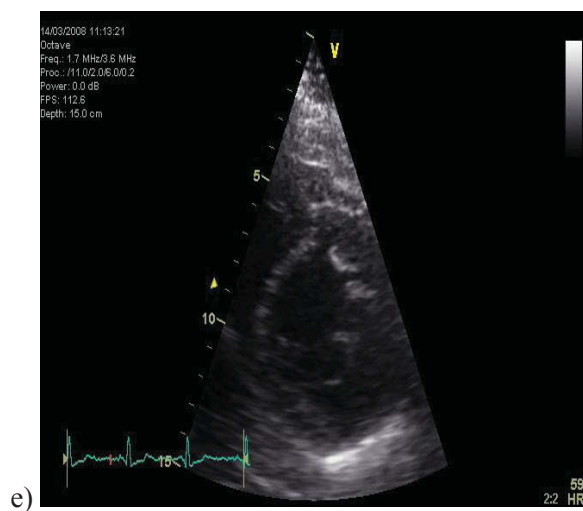
4- Kammerblick longitudinale Achse



2- Kammerblick longitudinale Achse



Mitralklappe parasternal kurze Achse



Papillarmuskel parasternal kurze Achse

Abb.11: a-e Untersuchungsablauf 2D Echokardiographie

Die gewonnenen Bilder wurden nach der in Punkt 4.2.3 beschriebenen „Speckle-Tracking“- Methode ausgewertet. Ebenso wurde eine Volumenberechnung nach Simpson durchgeführt. Dabei erfolgte die Berechnung nach Ableitung der EF-Werte im 4-und 2 Kammerblick.

#### 4.3.1.4. Dopplerverfahren

##### 4.3.1.4.1. CW- Doppler

In der parasternal kurzen Achse wurde über die Pulmonalklappe als auch im apikalen 4 Kammerblick über Trikuspidal-, Aorten-, Mitralklappe und linksventrikulärem Ausflusstrakt, ein CW- Doppler gelegt und die entsprechenden Flussgeschwindigkeiten abgeleitet.

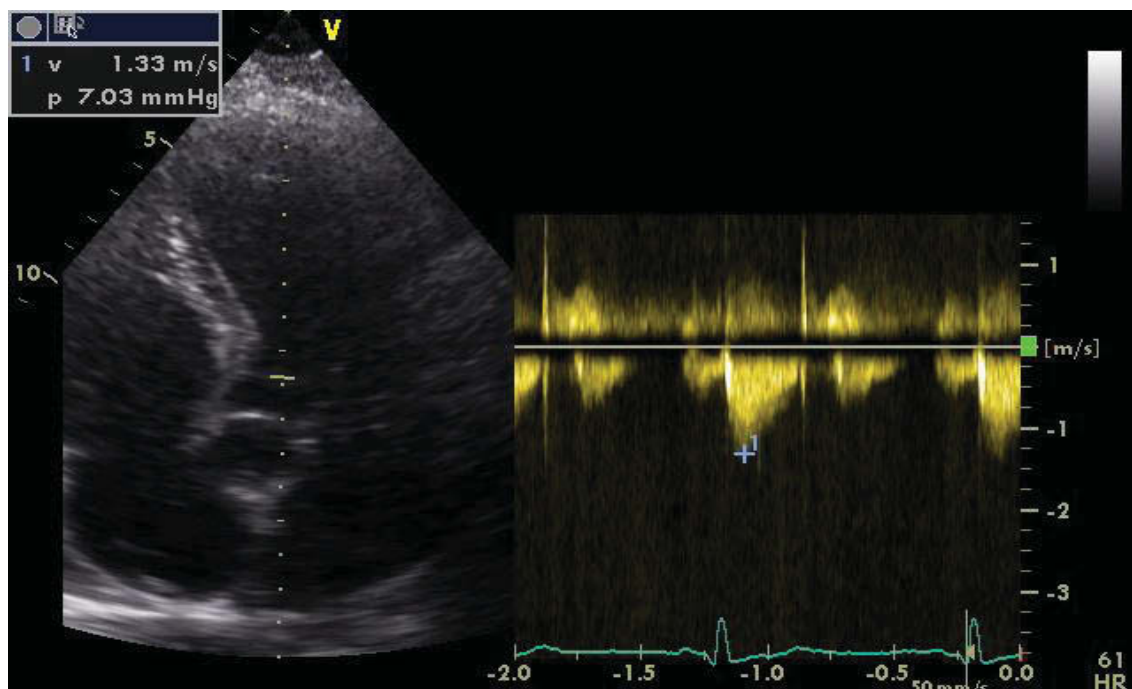


Abb.12: CW- Doppler Aortenklappe

Referenzwerte:

Vmax Pulmonalklappe	[0,6- 0,9m/s]
Vmax Aortenklappe	[0,9- 1,8m/s]
Vmax Trikuspidalklappe	[0,3- 0,7m/s]
Vmax Mitralklappe	[0,6- 1,3m/s]

#### 4.3.1.4.2. PW- Doppler

Im Rahmen des Untersuchungsablaufes wurden jeweils Ableitungen für Aorten- und Mitralklappe, sowie der Pulmonalvenen im apikalen 4- Kammerblick aufgenommen. Die Spitzengeschwindigkeiten des Mitralflosses (E- Welle, A- Welle) sowie die Dezelerationszeit (Dec) wurde am Ende der Expiration erfasst. Das Messvolumen mit einem Durchmesser von 2mm wurde an den Spitzen der Mitralsegels gemessen. Unter Anwendung des gepulsten Dopplers konnte eine überlagerungsfreie Darstellung von Dopplersignalen in einem wählbaren Tiefenbereich mittels gepulster Analyse des Doppler- Shifts erreicht werden. Für die weitere Analyse waren folgende Parameter von Bedeutung:

- MV E = E- Welle Geschwindigkeit [0,5- 1,0 m/s]
- MV A = A- Welle Geschwindigkeit [0,3- 0,7 m/s]
- E/A = Verhältnis Geschwindigkeit E- Welle zu A- Welle [1,0- 1,9]
- MV A Dauer = A- Welle, Dauer [ $<200\text{ms}$ ]
- MV IVRT = Isovolumetrische Relaxationszeit [60- 100ms]
- Dec Zeit = Dezelerationszeit E- Welle [150-220ms]

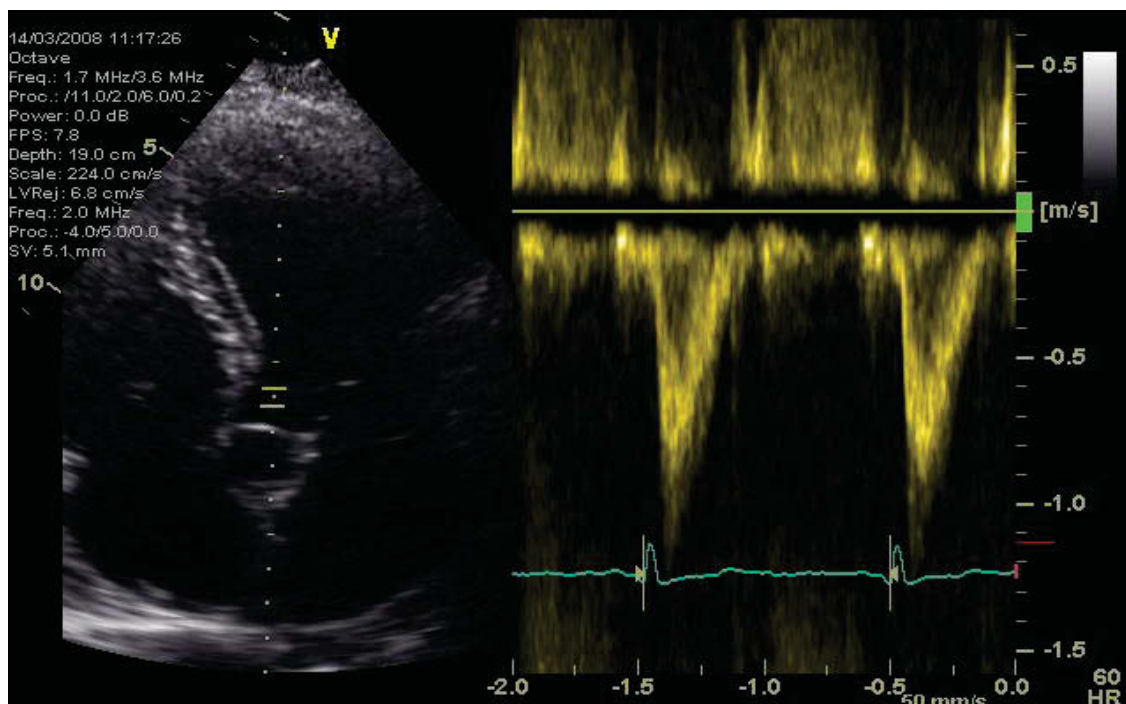


Abb.13: PW- Doppler Aortenklappe

#### 4.3.1.4.3. Farb-Doppler

In der vorliegenden Arbeit wurden Farb- Doppler- Aufnahmen von allen Herzklappen abgeleitet und entsprechend des Insuffizienzgrades eingeteilt. Die Auswertung der Studienspezifischen Daten erfolgte im offline- Modus.

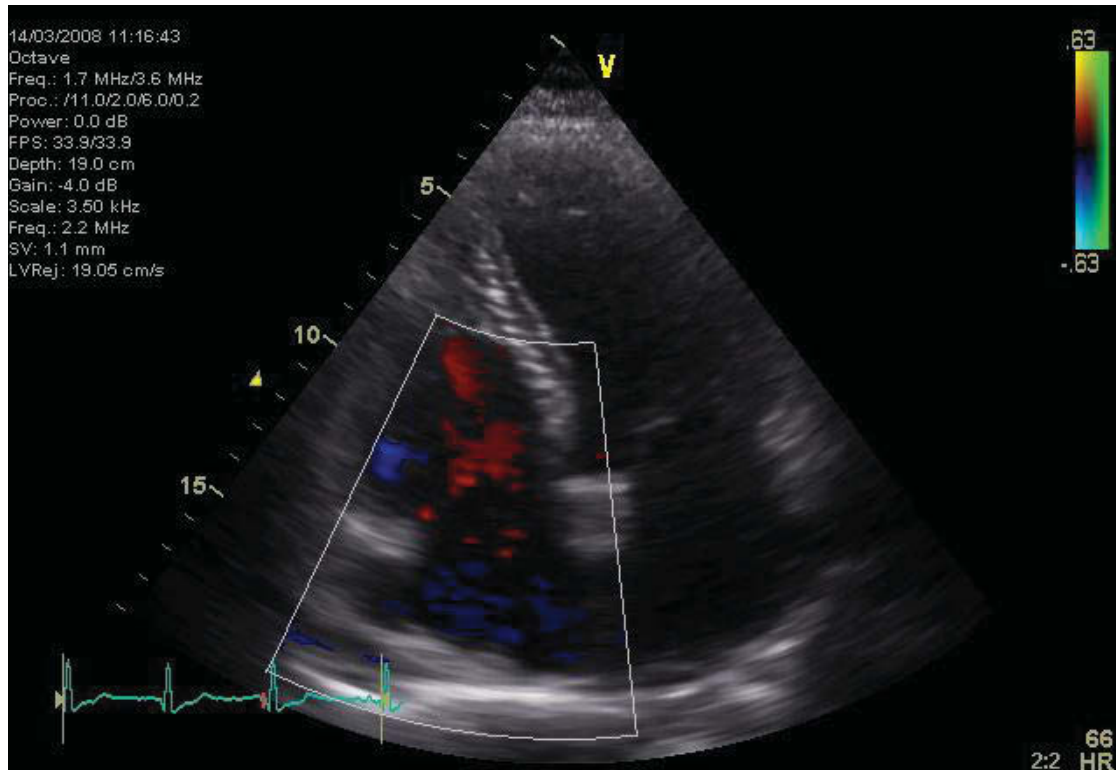


Abb.14: Farbdoppler über der Trikuspidalklappe

#### 4.3.1.4.4. Farbdoppler- M- Mode

Bei diesem Verfahren wird analog zum Graubild M- Mode nur die Informationen entlang der vorgegebenen M- Mode- Linie verarbeitet. Daraus resultiert im Gegensatz zum 2D- Farbdoppler eine höhere zeitliche Auflösung. Die Messzelle wurde im apikalen 4- Kammerblick in Richtung des Einflusstroms ausgerichtet, die Nyquistgrenze auf 32 cm/s eingestellt und die Messstrecke entlang des Bereiches mit gleicher Geschwindigkeit gelegt. Während der Untersuchung wurde die Geschwindigkeit der frühdiastolischen Propagationswelle [Referenzwert:  $> 45\text{cm/s}$ ] im Bereich der höchsten Geschwindigkeit gemessen. Dafür wurde im apikalen 4- Kammerblick die Messzelle im Bereich der Spitze der Mitralklappe positioniert.

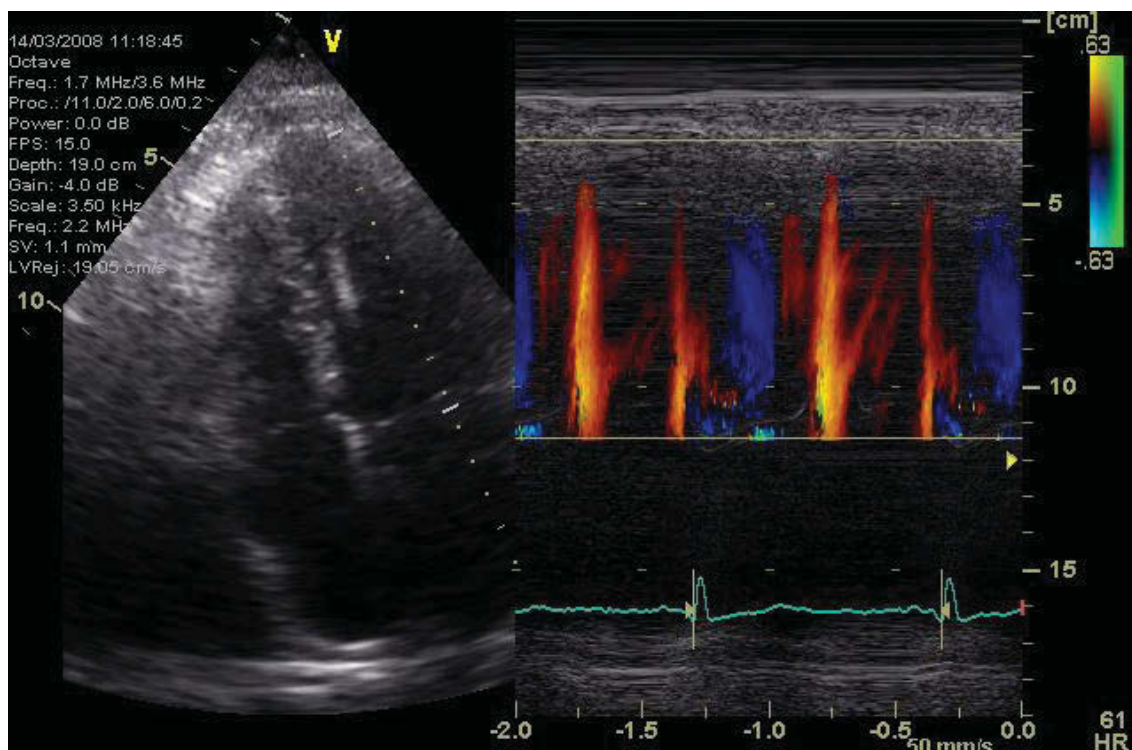


Abb.15: Farb- M- Mode Mitralklappe



#### 4.3.2 Speckle Tracking

Dieses Verfahren zur Quantifizierung der longitudinalen, zirkumferentiellen und radialen Myokardfunktion beruht auf der Analyse von B-Bild-Aufnahmen. Dazu wurden von linksapikal Aufnahmen im 4-Kammer-, 2-Kammer- und 3-Kammerblick gemacht. Für eine genauere Analyse wurden zusätzliche Bildeinstellungen der Kurzachse auf Höhe des Papillarmuskels (SAX-PM) und der Mitralklappe (SAX-MV) gewählt. Die anschließende Offline- Auswertung der aufgenommenen Loops erfolgte mit der EchoPac™ Software. Als Analyseprogramme diente dabei Q-Analyse mit 2D-Strain. 2D-Strain beinhaltet mehrere Möglichkeiten der Auswertung von Graubildern anhand der Speckle-Tracking-Methode. Nach Aufruf des Loops mit der EchoPac-Software wurde ein Herzzyklus für die weitere Untersuchung ausgewählt. Dies war deshalb notwendig, weil mit dem Programm 2D-Strain nur ein Herzzyklus untersucht werden kann. Eine vollständige Auswertungsreihenfolge gestaltete sich wie folgt: APLAX, 2-Kammerblick, 4-Kammerblick, SAX-MV, SAX-PM. Als Zeitmarker wurde in der APLAX-Anlotung der Schluss der Aortenklappe festgelegt.

Für die Untersuchung wurden enddiastolisch zwischen 8-10 Messpunkte entlang der Myokardgrenze gesetzt. Daraus berechnete die Software automatisch eine „Region of interest“ (ROI), welche in 6 Segmente unterteilt wurde. Nach Erstellung der ROI wurden ihre Breite und Lokalisation dem Myokard manuell angepasst. Die Dicke des Myokards konnte so entlang der gesamten Länge der linksventrikulären Wand bestimmt werden. Die Software identifizierte die Messpunkte und verfolgte ihre Bewegung Bild für Bild während des gesamten Herzzyklus.



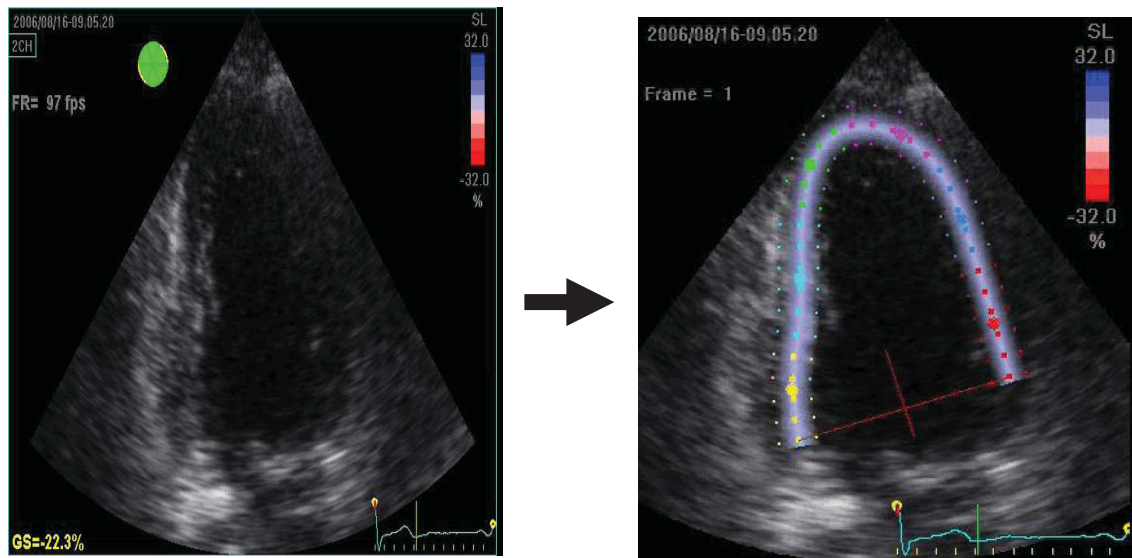


Abb.16: 2- Kammerblick vor und nach dem Setzen der Speckles mit anschließender Segmenteinteilung

Um softwarebedingte Fehlmessungen zu vermeiden wurde darauf geachtet die ROI beim Tracken nicht zu nah entlang des Epikards zu setzen, sowie den linksventrikulären Ausflußtrakt im 3- Kammerblick nicht mit einzubeziehen.

Sobald eine optimale Konfiguration erreicht war, ermittelte das Programm einen Tracking- Score, anhand dessen die Qualität des Trackens überprüft wurde. Dafür steht bei EchoPac 2D- Strain eine Benotungsskala für jedes Myokardsegment zur Verfügung. Jedes Myokardsegment wurde vom Untersucher hinsichtlich des Trackens einzeln beurteilt. Dabei wurde vor allem auf den Tracking-Score und subjektiv die Mitbewegung der ROI mit der Myokardbewegung beurteilt.

Gegebenenfalls konnten durch eine erneute Analyse Korrekturen an der entsprechenden Wand vorgenommen, bzw. die Wand von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden.

Die Wände der Aufnahmen im 4-Kammer-, 2-Kammer und 3-Kammerblick wurden jeweils in 3 Segmente (basales, mittleres und apikales Segment) unterteilt. Die Aufnahmen der Mitralklappe und des Papillarmuskels wurden ebenso in 6 Segmente unterteilt (anterior septal, anterior, anterior lateral, lateral, posterior, inferior und septal).

In dieser Studie wurden longitudinale, zirkumferentielle und radiale Funktionsparameter des Herzens untersucht. Zu den longitudinalen zählen dabei: Tissue Velocity, Strain Rate, Strain und Displacement. Radiale und zirkumferentielle Parameter waren jeweils: Strain und Strain Rate.

Ein vollständiger Untersuchungssatz bestand aus:

- systolische Geschwindigkeit (Velocity) ( $V_S$ )
- frühe (early) diastolische Velocity ( $V_E$ )
- peak global Strain ( $S_{\text{global}}$ )
- peak systolischer Strain ( $S_{\text{syst}}$ )
- systolische Strain rate (SRS)
- frühe (early) diastolische Strain rate (SRE)
- späte (atrial) diastolische Strain rate (SRA)

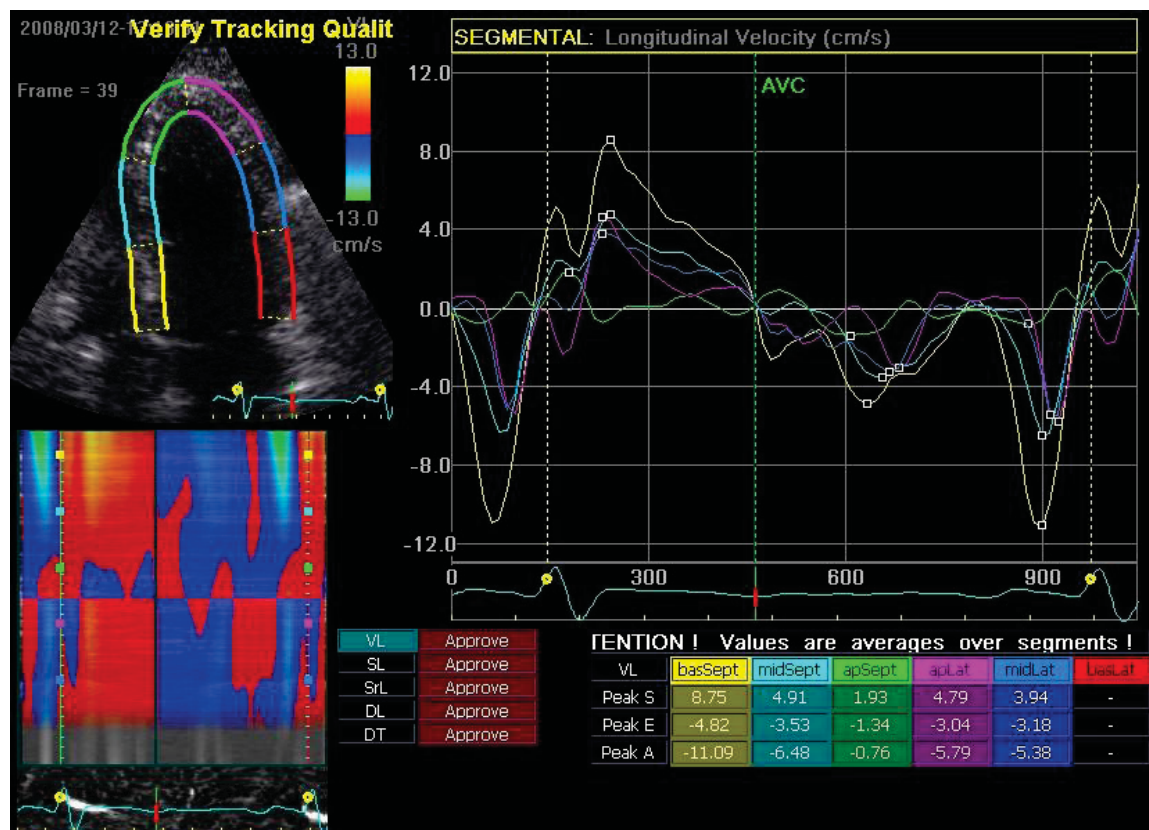


Abb.17: Kurvenverlauf am Beispiel der longitudinalen Velocity im 4- Kammerblick

Im Programmmodus 2D Strain wurden unter „Results“ Werte angezeigt, die über ein komplettes Myokardsegment hinweg ermittelt wurden. Dabei wurden für alle Myokardsegmente Stain-, Strain Rate- und Tissue Velocity- Kurven dargestellt, wobei jeweils Kurven für die Auswertung reiner Dopplerdaten und Kurven für die Auswertung der Kombination aus Dopplerdaten und Graubilddaten gezeigt werden. In diesem Modus wurden die Kurvenmaxima automatisch markiert und als Zahlenwerte in einer Tabelle angegeben. Die vorgeschlagenen Werte wurden kontrolliert und gegebenenfalls manuell korrigiert. Im Anschluss wurden die Bilddateien der dargestellten Kurven und die dazugehörigen Zahlenwerte der Kurvenmaxima in eine Excel-Tabelle exportiert und gespeichert.

Der Durchschnitt aller longitudinal ermittelten Strain Rate Systolisch (SRS) und Strain Rate frühdiastolisch (SRE) wurde als Korrelation mit dem LVMI verglichen. Ebenso wurden alle gemittelten Werte für longitudinalen SRS und SRE der linksventrikulären Wände mit den basalen, mittleren und apikalen Segmenten des 4- Kammer-, 2- Kammerblickes und der APLAX verglichen.

Die „time to peak“ für die Bestimmung der Dyssynchronie der Parameter der Deformation (S, SRS und SRE) wurde als Zeit bis zum Erreichen des Maximalwertes in den einzelnen Myokardsegmenten bestimmt. Die Dyssynchronie der Parameter der Deformation wurde als Standardabweichung der „time-to-peak“ Werte zwischen allen linksventrikulären Wandsegmenten ermittelt. Für die Berechnung der Dyssynchronie der myokardialen Geschwindigkeiten ( $V_S$  und  $V_E$ ) wurde nur auf die basalen und mittleren Segmente der apikalen Aufnahmen eingegangen.

#### 4.4 Statistische Auswertung

Die gewonnen Daten wurden mit Hilfe des Programms SPSS (SPSS für Windows 15.0, Chicago II, USA) analysiert. Für alle Parameter wurden die Hauptwerte und ihre Standardabweichungen für die kontinuierlichen Variablen (endliche Anzahl an Ausprägungen) und die Frequenzen der diskontinuierlichen (unendliche Anzahl an Ausprägungen) bestimmt. Zur Auswertung der kategorischen Variablen verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test, um deren Verteilungseigenschaften in der statistischen Grundgesamtheit sichtbar zu machen. Die kontinuierlichen Variablen wurden mit der Studentischen t-Verteilung untersucht. Dabei wurde auf die Varianz eines Merkmals eingegangen, welches dann durch eine Stichprobenvarianz geschätzt werden muss. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden anhand eine univariante Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Bonferroni- und Tamhane-post-hoc Test gemessen. Korrelationen zwischen LVMI, EF und anderen Variablen wurden anhand des  $\chi^2$ -Tests nach Pearson ermittelt. Alle p-Werte wurden beidseitig ermittelt. Ein Wert von  $p < 0,05$  galt als statistisch signifikant.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Patientenkollektiv

Es konnten Datensätze von allen Probanden (n =88) erfasst werden. Die Einteilung des Patientenkollektives nach den einzelnen Gruppen ist in der Tabelle 2 dargestellt.

Einteilung	Anzahl Patienten (n =88)	Altersverteilung (Jahre)
Normale Geometrie	N = 20	62 ± 11
Konzentrisches Remodelling	N = 21	65 ± 7
Exzentrische Hypertrophie	N = 26	64 ± 20
Konzentrische Hypertrophie	N = 21	62 ± 10

Tabelle 2: Einteilung Patientenkollektiv hinsichtlich Gruppenzugehörigkeit und Alter

Gruppe 1 mit normaler Geometrie bestand aus insgesamt 20 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $62 \pm 11$  Jahren. Gruppe 2 mit konzentrischem Remodelling war mit 21 Patienten vertreten, deren durchschnittliches Alter  $65 \pm 7$  Jahre betrug. Bei den 26 Patienten mit konzentrischer Hypertrophie lag ein Durchschnittsalter von  $64 \pm 20$  Jahre vor. Gruppe 4, die konzentrische Hypertrophie beinhaltete 21 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von  $62 \pm 10$  Jahren. Das Patientenkollektiv bestand aus 56 (64%) Frauen und 32 (36%) Männern ( siehe Diagramm 1).

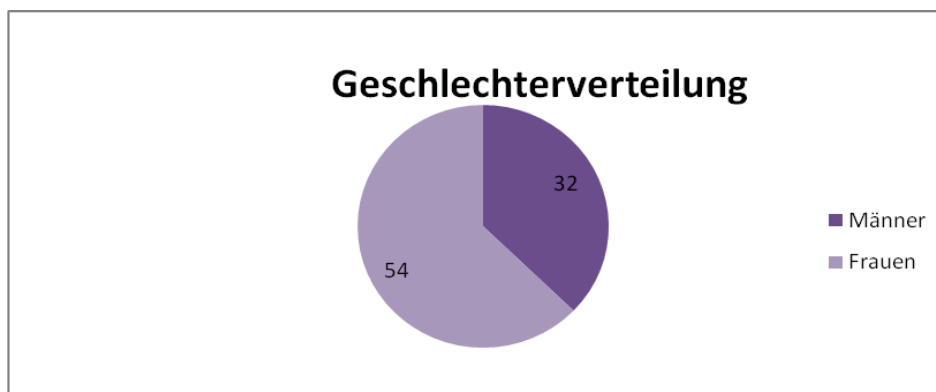


Diagramm 1: Anzahl der Männer und Frauen in der Studie

In Gruppe 3 (exzentrische Hypertrophie) war ein deutlicher Mehranteil an weiblichen Patienten mit 22 gegenüber 4 männlichen zu verzeichnen. Gruppe 1 (normale Geometrie) und 4 (konzentrische Hypertrophie) ähnelten in ihrer Patientenzusammensetzung mit männlich/weiblich 8/12 bzw. 8/13. In Gruppe 2 (konzentrisches Remodelling) bestand als einzige aus einem Überschuss an männlichen Patienten mit männlich/weiblich 12/9.

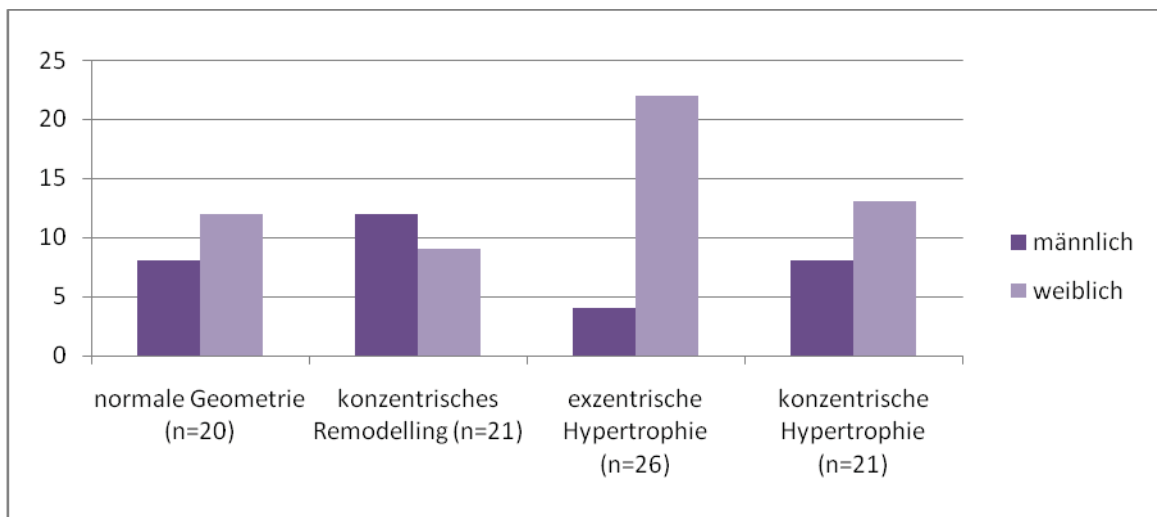


Diagramm 2: Geschlechterverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen

Zusätzlich zur echokardiographischen Evaluation wurden bei den einzelnen Patientengruppen auf relevante Nebenerkrankungen geachtet und diese dokumentiert. Dabei waren Krankheitsbilder wie arterielle Hypertonie, Dyspnoe anhand der NYHA-Klassifikation, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und eine positive Raucheranamnese von Bedeutung. Als Vorliegen einer Hyperlipidämie wurde dabei eine Erhöhung von sowohl Triglyceriden ( $> 200\text{mg/dl}$ ) als auch Cholesterin ( $> 200\text{mg/dl}$ ) definiert. Die Ergebnisse sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Gruppe	Arterielle Hypertonie	Dyspnoe NYHA (I- IV)	Diabetes mellitus	Hyperlipidämie	Positive Raucheranamnese
Normale Geometrie	20 (100%)	3 (18%)	2 (10%)	9 (45%)	4 (20%)
Konzentrisches Remodelling	21 (100%)	5 (24%)	3 (18%)	13 (62%)	4 (19%)
Exzentrische Hypertrophie	26 (100%)	16 (62%)	6 (23%)	15 (58%)	1 (4%)
Konzentrische Hypertrophie	21 (100%)	12 (57%)	4 (19%)	13 (62%)	4 (19%)

Tabelle3: Nebenerkrankungen im Patientenkollektiv

Bei allen Patienten bestand eine arterielle Hypertonie. Das Auftreten einer Dyspnoesyndromatik im Sinne eines NYHA- Stadiums II- III konnte bei 18% der Probanden beobachtet werden. Mit dem Verlauf der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie stieg auch das Auftreten von Dyspnoe. So berichteten bereits 24% der Patienten mit konzentrischem Remodelling über Belastungs-Luftnot bei mittlerer bis hoher Belastung (NYHA II). Bei Patienten mit exzentrischer bzw. konzentrischer Hypertrophie stiegen diese Zahlen noch einmal stark an, so dass bei 62% bzw. 57% Dyspnoe bei nunmehr mittlerer bis hin zu leichter Anstrengung vorhanden war. Ein Diabetes mellitus fand sich bei 10% der Patienten in der Gruppe mit normaler Geometrie, 18% der Gruppe konzentrisches Remodelling, 23% bei Patienten mit exzentrischer Hypertrophie und bei 19% der Patienten mit konzentrischer Hypertrophie. Hyperlipidämie kam bei 45% der Patienten der Gruppe 1, 62% sowohl bei Patienten der Gruppen 2 und 4 und bei 58% der Patienten der Gruppe 3 vor. 20% der Patienten mit normaler Geometrie und 4% in der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie gaben an aktive Raucher zu sein. In den Gruppen mit konzentrischem Remodelling und konzentrischer Hypertrophie lag eine positive Raucheranamnese bei jeweils 19% der Patienten vor.

Alle Patienten erhielten eine Linksherzkatheteruntersuchung. Gründe dafür bestanden in einer entsprechenden Angina-Pectoris-Symptomatik oder Herzinsuffizienz-Symptomatik bei pathologischen oder suspektem Ischämienachweis. Die Einteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich der NYHA- Klassifikation und der CCS- Einstufung werden anhand der Diagramme 3 und 4 verdeutlicht.

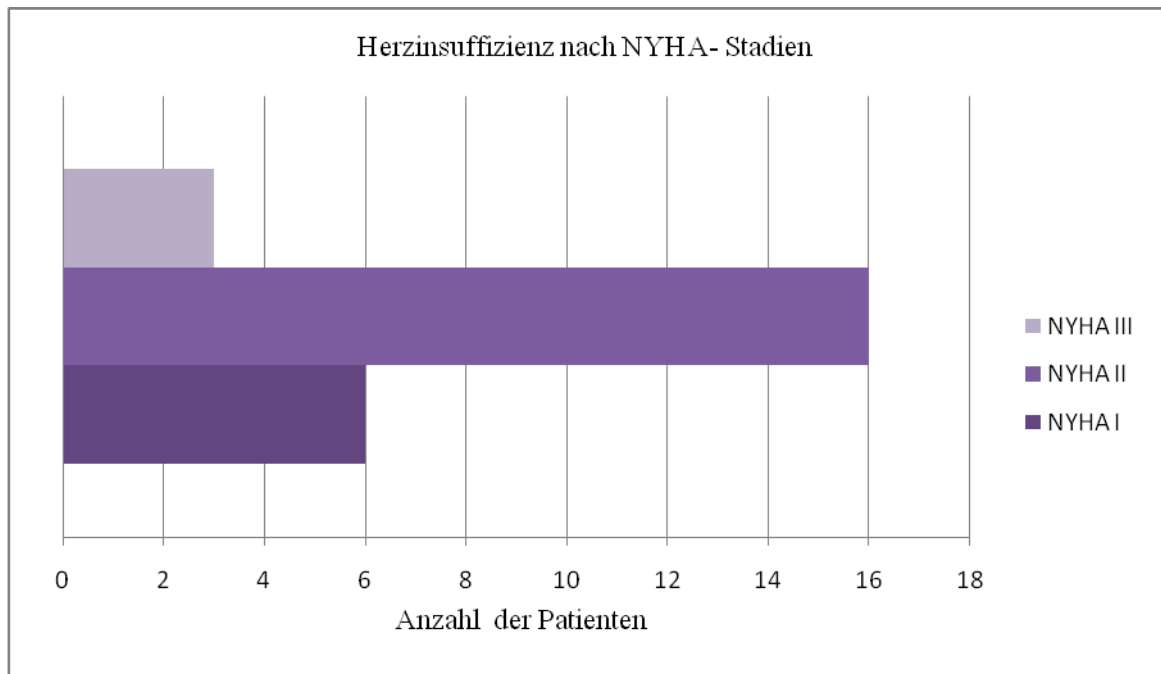


Diagramm 3: Verteilung der NYHA- Stadien im Patientenkollektiv

Von den 88 Studienteilnehmern wiesen 6 (6,9%) Patienten eine Herzinsuffizienz NYHA Stadium I entsprechend auf. Dabei handelte es sich vor allem um Patienten, deren Herzmuskel eine normale geometrische Form aufwies. Die fortgeschrittenen NYHA Stadien II und III waren insgesamt mit 16 (18,4%) bzw. 3 (3,4%) Patienten vertreten. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einer Form der linksventrikulären Hypertrophie häufiger zu fortgeschrittenen NYHA-Stadien neigten, als Patienten mit normaler Geometrie.



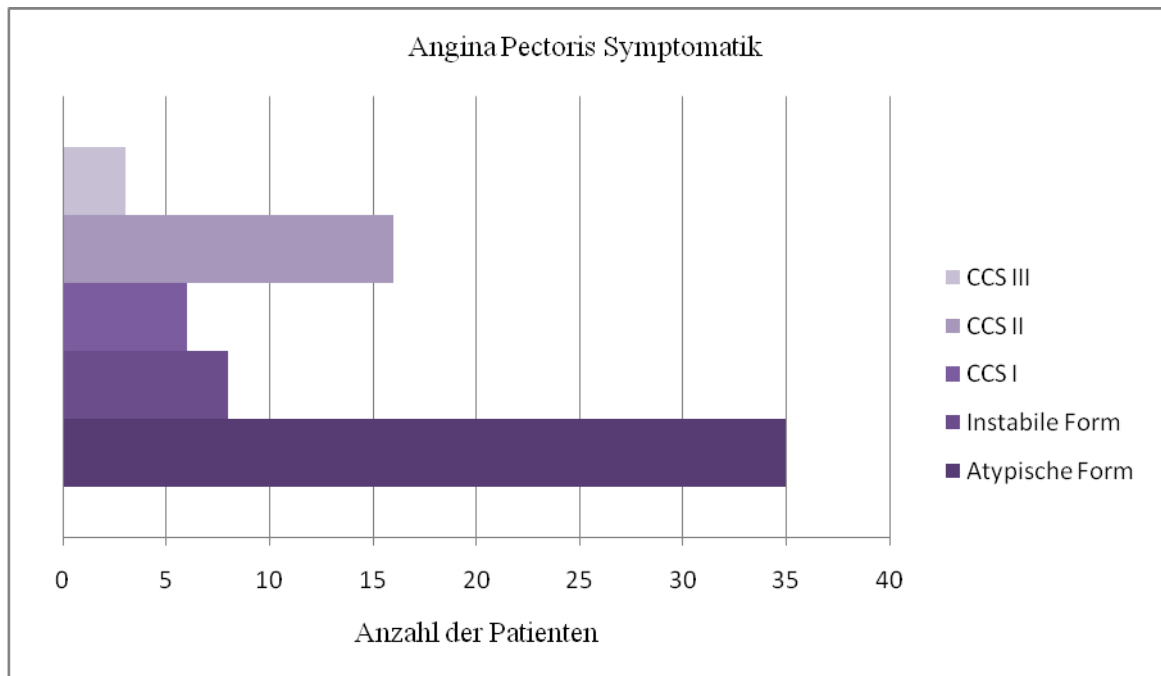


Diagramm 4: Einteilung der Angina pectoris Stadien im Patientenkollektiv (CCS Einstufung)

Bei der Einteilung der Angina-Pectoris (AP) Stadien nach atypisch, instabil und CCS I-III, fiel eine überwiegende Mehrheit der Patienten mit atypischer AP 35 (40,2%) auf. Eine instabile Verlaufsform wiesen 8 (9,2%) der Patienten auf. Die CCS-Stadien waren wie folgt vertreten: CCS I bei 6 (6,9%), CCS II bei 16 (18,4%) und CCS III bei 3 (3,4%) Patienten.

Bei allen Patienten wurde eine Medikamentenanamnese bezüglich Beta-Blockern, ACE Hemmern/ AT<sub>1</sub> Blockern, ASS und Diuretika mit folgendem Ergebnis erhoben.

Gruppe	Beta- Blocker	ACE- Hemmer/ AT <sub>1</sub> Blocker	ASS	Diuretika
Normale Geometrie	20 (100%)	20 (100%)	18 (90%)	5 (25%)
Konzentrisches Remodelling	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	9 (43%)
Exzentrische Hypertrophie	26 (100%)	26 (100%)	25 (96%)	8 (31%)
Konzentrische Hypertrophie	21 (100%)	20 (95%)	21 (100%)	10 (48%)

Tabelle 4: bestehende Medikation im Patientenkollektiv



Alle Patienten hatten einen  $\beta$ -Blocker in ihrer medikamentösen Therapie. Eine fast ebenso hohe Therapierate bestand für die ACE Hemmer/ AT<sub>1</sub> Blocker, die bis auf 95% in der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie in den anderen Gruppen zu jeweils 100% eingenommen wurde. Es fiel auf, dass eine ASS Einnahme in Gruppe 2 und 4 zu jeweils 100% bestand und sich in den beiden anderen Gruppen mit normaler Geometrie auf 90%, sowie exzentrische Hypertrophie auf 96% reduzierte. Der hohe Anteil von Patienten mit ASS-Einnahme resultiert aus dem initialen Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung und wurde in einem Großteil der Fälle nach invasivem Ausschluß einer KHK beendet. Die Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika) wurden in allen Gruppen am geringsten verordnet. Den Höchstwert dieser Medikation erzielten die Patienten der Gruppe 4, wohingegen die niedrigste Rate in der Gruppe mit normaler linksventrikulärer Hypertrophie gemessen wurde. Gruppe 2, Patienten mit konzentrischem Remodelling wiesen eine Rate von 43% bei der Behandlung mit Diuretika auf und Patienten mit exzentrischer Hypertrophie wurden zu 31% mit Diuretika behandelt.

Während der Linksherzkatheteruntersuchung erfolgte die invasive Messung der Ejektionsfraktion (EF), des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP), sowie des Druckgradienten (dP/dt) im zeitlichen Verlauf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Gruppe	LVEDP (mmHg)	EF (%)	Positiver dP/dt (mmHg/sec)	Negativer dP/dt (mmHg/sec)
Normale Geometrie	17 ± 6	78 ± 7	2570 ± 774	-2103 ± 442
Konzentrisches Remodelling	16 ± 6	74 ± 11	2236 ± 509	-2064 ± 341
Exzentrische Hypertrophie	19 ± 7	75 ± 9	2031 ± 622	-1823 ± 335
Konzentrische Hypertrophie	18 ± 7	77 ± 10	2287 ± 648	-1939 ± 345

Tabelle 5: Ergebnisse Linksherzkatheter

Innerhalb der Gruppen fielen nur geringe Unterschiede bezüglich des LVEDP auf. So erreichten die Patienten mit exzentrischer Hypertrophie mit  $19 \pm 7$  mmHg den Höchstwert der Messungen, wohingegen der LVEDP bei den Patienten mit konzentrischem Remodelling mit  $16 \pm 6$  mmHg am niedrigsten war. Bei der Gruppe mit normaler Geometrie betrug er  $17 \pm 6$  mmHg und bei den Patienten mit konzentrischer Hypertrophie  $18 \pm 7$  mmHg. Die invasiv gemessene EF war bei allen Patientengruppen annähernd gleich. Die höchste EF fand sich in der Gruppe 1 mit  $78 \pm 7\%$  und die geringste in Gruppe 2 mit  $74 \pm 11\%$ . Gruppe 3 erreichte eine durchschnittliche EF von  $75 \pm 9$  und Gruppe 4  $77 \pm 10\%$ . Es fiel auf, dass die Druckgradienten bei allen Formen der Hypertrophie vom Normalwert [2500 mmHg/sec] reduziert sind. Der stärkste Trend zum reduzierten positiven und negativen Druckgradienten befand sich innerhalb der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie, für positiven dP/dt  $2031 \pm 622$ , für negativen dP/dt  $-1823 \pm 335$ . Patienten mit normaler Geometrie wiesen einen Druckgradienten mit  $2570 \pm 774$  mmHg/sec positiv und  $-2103 \pm 442$  mmHg/sec negativ auf. Auf die Gruppe mit konzentrischem Remodelling fiel ein positiver Druckgradient von  $2236 \pm 509$  mmHg/sec und ein negativer Druckgradient von  $-2236 \pm 509$  mmHg/sec. Gruppe 4 wies einen guten positiven Wert mit  $2287 \pm 648$  mmHg/sec bei mäßig reduzierten negativen Werten von  $-1939 \pm 345$  mmHg/sec auf.

## 5.2 Konventionelle Echokardiographie

Die Ergebnisse der konventionellen echokardiographischen Analyse zeigt Tabelle 6.

	Normale Geometrie (n = 20 )	Konzentr. Remodelling (n = 21)	Exzentrische Hypertrophie (n =26 )	Konzentrische Hypertrophie (n =21)
LV enddiastolischer Durchmesser (mm)	47 ± 4	43 ± 4	53 ± 4.56	48 ± 6
LV Masse (g)	166 ± 34	192 ± 43*	251 ± 68*°	271 ± 61*°
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	89 ± 13	98 ± 14	137 ± 27*°	139 ± 26*°
E (m/s)	0.77 ± 0.20	0.74 ± 0.09	0.74 ± 0.19	0.73 ± 0.21
A (m/s)	0.73 ± 0.16	0.78 ± 0.26	0.84 ± 0.21	0.76 ± 0.21
E / A	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.2*	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.4
A-Wellen Dauer (ms)	156 ± 42	163 ± 26	172 ± 41	190 ± 53*°
DT (ms)	238 ± 52	238 ± 41	240 ± 71.28	235 ± 49
IVRT (ms)	94 ± 18	107 ± 20	105 ± 21	104 ± 15
V V <sub>P</sub> (m/s)	46 ± 13	50 ± 31	39 ± 12	46 ± 23
E / V <sub>P</sub>	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1
PV <sub>S</sub> (m/s)	0.61 ± 0.11	0.65 ± 0.13	0.63 ± 0.13	0.62 ± 0.16
PV <sub>D</sub> (m/s)	0.54 ± 0.11	0.43 ± 0.05	0.52 ± 0.14	0.47 ± 0.12
PV <sub>R</sub> (m/s)	0.48 ± 0.15	0.52 ± 0.17	0.44 ± 0.14	0.40 ± 0.16
E' <sub>lat</sub> (cm/s)	11 ± 3	9 ± 2	11 ± 4	10 ± 3
E' <sub>sep</sub> (cm/s)	8 ± 2	7 ± 1	6 ± 2	7 ± 2
E / E' <sub>lat</sub>	9 ± 5	9 ± 2	8 ± 2	8 ± 4
E / E' <sub>sep</sub>	9 ± 3	11 ± 2	12 ± 6	12 ± 5
*P<0.05 vs. normal geometry; °p<0.05 vs. concentric remodelling; § p<0.05 eccentric hypertrophy				

Tabelle 6: Ergebnisse konventionelle Echokardiographie

Betrachtet wurden die linksventrikulären Massenverhältnisse zwischen den einzelnen Gruppen, sowie die Parameter der diastolischen Funktion E, A, E/A, DT, V<sub>p</sub> oder IVRT. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser war im Rahmen der exzentrischen Hypertrophie aufgrund der Dilatation des Ventrikels mit  $53 \pm 4.6\text{mm}$  am größten. Patienten mit konzentrischer Hypertrophie hatten eine Durchmesser von  $48 \pm 6\text{mm}$  und Patienten mit normaler Geometrie einen von  $47 \pm 4\text{mm}$ . Der kleinste linksventrikuläre Durchmesser war in der Gruppe mit konzentrischem Remodelling zu verzeichnen. Hier betrug er lediglich  $43 \pm 4\text{mm}$ . Die ausgeprägteste Herzmasse fand sich in der Gruppe der Patienten mit konzentrischer Hypertrophie. Sie erreichten LV Massen von  $271 \pm 61\text{g}$ , wohingegen die Patienten mit normaler Geometrie nur  $166 \pm 34\text{g}$  erreichten. Die zweithöchsten Myokardgewichte mit  $251 \pm 68\text{g}$  fanden sich in der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie. Patienten mit konzentrischem Remodelling erreichten im Durchschnitt ein Gewicht von  $192 \pm 43\text{g}$ . Bezogen auf die Körperoberfläche stieg der LVMI zwischen den Gruppen stetig an. Waren es bei der Gruppe mit normaler Geometrie noch  $89 \pm 13 \text{ g/m}^2$ , erreichten die Gruppen mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) im Schnitt Werte von  $138 \pm 27 \text{ g/m}^2$ .

Hinsichtlich der Geschwindigkeiten der E- und A- Welle gab es zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Beim Verhältnis E/A zeigte die Gruppe mit konzentrischem Remodelling mit  $1.3 \pm 0.2$  die höchsten Werte, wohingegen sich die anderen Gruppen nicht wesentlich untereinander unterschieden.

Bei der A Wellen- Dauer gab es Abweichungen zwischen den einzelnen Gruppen. Die längste Dauer war in der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie vorzufinden. Hier wurden Zeiten von  $190 \pm 53\text{ms}$  erreicht. Die kürzeste Zeit fand sich in der Gruppe 1 mit  $156 \pm 42\text{ms}$ . Patienten mit konzentrischem Remodelling erreichten Werte von  $163 \pm 26\text{ms}$  und Patienten mit exzentrischer Hypertrophie  $172 \pm 41\text{ms}$ .

Die Geschwindigkeit der Propagationswelle unterschied sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen. Für die Dezelerationszeit, die frühe diastolische Spitzengeschwindigkeiten im septalen bzw. lateralen Bereich des Mitralinges und deren Verhältnisse in Bezug auf die E- Welle gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

### 5.3. Regionale und globale Myokardfunktion

Es wurden bei 88 Patienten insgesamt 2640 Segmente analysiert. Von der Final Analysis mussten 352 Segmente (13,3%) ausgeschlossen werden. Grund hierfür war meist ein Winkelfehler von mehr als 15%. Für die Betrachtung der Myokardfunktion wurde der Herzzyklus in drei Phasen unterteilt. Die Auswurfzeit (Systole) und die beiden diastolischen Phasen E (early filling, frühe Diastole) und A (atrial filling, späte Diastole).

Zur Quantifizierung der linksventrikulären, radialen Funktion wurden die Ergebnisse aller Segmente der parasternal kurzen Achse an der Mitralklappe und im Bereich der Papillarmuskeln gemittelt. Für jedes Segment wurden die Zahlenwerte und die Zeitintervalle bis zum Erreichen des Maximalwertes, in Bezug zur R- Zacke ermittelt. Die Dyssynchronie für die 2 DS- Parameter der Deformation ( $S_{\text{global}}$ ,  $S_{\text{sys}}$ , SRS und SRE) wurde als Zeitdifferenz zwischen dem frühesten und dem spätesten Maximalwert (tp) zwischen zwei Segmenten der apikalen Achse (4-, 2- Kammerblick und APLAX ) ermittelt. Eine weitere Berechnung der Dyssynchronie erfolgte anhand der Standardabweichung der Zeitintervalle bis zum maximalen Wert der Deformationsparameter in dem in dieser Arbeit verwendeten 18 Segment Modell.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.



	Normale Geometrie (n = 20 )	Konzentr. Remodelling (n = 21)	Exzentrische Hypertrophie (n =26 )	Konzentrische Hypertrophie (n =21 )
<b>LV Radiale Funktion</b>				
Strain global (%)	24 ± 10	22 ± 13	23 ± 13	20 ± 14
SRS (1/s)	2.31 ± 0.73	2.34 ± 0.75	2.17 ± 0.73°	2.16 ± 0.72
SRE (1/s)	-2.42 ± 0.81	-2.17 ± 0.87	-1.97 ± 0.96*	-1.79 ± 0.93*
SRA (1/s)	-1.77 ± 1.07	1.89 ± 1.19	-1.66 ± 0.8	-1.52 ± 0.82°*
<b>LV Longitudinale Funktion</b>				
Strain global (%)	-20 ± 5	-19 ± 5	-20 ± 6	-18 ± 5
Strain systolisch (%)	-20 ± 6	-18 ± 6	-19 ± 7	-17 ± 6
SRS (1/s)	-1.36 ± 0.46	-1.32 ± 0.43	-1.19 ± 0.38*°	-1.11 ± 0.36*°
SRE (1/s)	1.77 ± 0.8	1.44 ± 0.63*	1.41 ± 0.53*	1.35 ± 0.52*
SRA (1s)	1.36± 0.6	1.36 ± 0.6	1.14 ± 0.52*°	1.09 ± 0.54*°
<b>LV Zirkumferentielle Funktion</b>				
Strain global (%)	- 22 ± 9	- 22 ± 9	- 22 ± 9	- 23 ± 9
SRS (1/s)	-1.85 ± 0.71	- 2.2 ± 0.71	- 2.21± 0.72*°	- 2.09 ± 0.71 *°
SRE (1/s)	2.25 ± 1.01	2.27 ± 1.09	2.1 ± 0.85	2.31 ± 1.04
SRA (1/s)	1.48 ± 0.72	1.76 ± 0.85	1.49 ± 0.86	1.51 ± 0,79
*P<0.05 vs. normale Geometrie / °p<0.05 vs. konzent. Remodelling. § p<0.05 vs. exzentrische Hypertrophie				

Tabelle 7: Echokardiographische Speckle Tracking Parameter- Maximalwerte

Bezüglich des globalen Strain bestanden zwischen den einzelnen Gruppen in den unterschiedlichen Ausrichtungen keine repräsentativen Unterschiede.

Im Gegensatz dazu ließen sich auf regionaler Ebene durchaus signifikante Unterschiede feststellen. In der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie fiel sowohl eine reduzierte systolische und diastolische Strain Rate in longitudinaler und radialer Ausrichtung auf. Die Werte lagen in radialer Ausrichtung für SRS  $2.16 \pm 0.72 \text{ s}^{-1}$ , für SRE und SRA bei  $-1.79 \pm 0.93 \text{ s}^{-1}$  bzw.  $-1.52 \pm 0.82 \text{ s}^{-1}$ . In longitudinaler Richtung erreichten Patienten mit konzentrischer Hypertrophie Werte von  $-1.11 \pm 0.36 \text{ s}^{-1}$  für SRS,  $1.35 \pm 0.52 \text{ s}^{-1}$  für SRE und  $1.09 \pm 0.54 \text{ s}^{-1}$  für SRA.

In longitudinaler Richtung wiesen Patienten mit konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie eine eingeschränkte systolische Strain Rate (exzentrische Hypertrophie  $-1.19 \pm 0.38 \text{ s}^{-1}$ , konzentrische Hypertrophie  $-1.11 \pm 0.36 \text{ s}^{-1}$ ) im Vergleich mit Probanden ohne Hypertrophie auf (normale Geometrie  $-1.36 \pm 0.46 \text{ s}^{-1}$ ).

Hinsichtlich der diastolischen Parameter SRE und SRA wiesen Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie in radialer und longitudinaler Ausrichtung geringere Werte auf, als es bei Patienten ohne strukturelle Veränderungen der Fall war. In radialer Ausrichtung wurde in der Gruppe mit normaler Geometrie für SRE  $-2.42 \pm 0.81 \text{ s}^{-1}$  und für SRA  $-1.77 \pm 1.07 \text{ s}^{-1}$  ermittelt. Patienten mit Hypertrophie erreichten reduzierte Werte für SRE von  $-1.97 \pm 0.96 \text{ s}^{-1}$  für exzentrische,  $-1.79 \pm 0.93 \text{ s}^{-1}$  für konzentrische Hypertrophie, sowie für SRA von  $-1.66 \pm 0.8 \text{ s}^{-1}$  für exzentrische und  $-1.52 \pm 0.82 \text{ s}^{-1}$  für konzentrische Hypertrophie. In longitudinaler Richtung konnte für die Patienten mit normalen geometrischen Verhältnissen Werte für SRE und SRA von  $1.77 \pm 0.8 \text{ s}^{-1}$  bzw.  $1.36 \pm 0.6 \text{ s}^{-1}$  ermittelt werden. In der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie waren die Werte mit  $1.41 \pm 0.53 \text{ s}^{-1}$  für SRE und  $1.14 \pm 0.52 \text{ s}^{-1}$  für SRA bereits deutlich reduziert. Gleiches galt für die Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie. Hier wurden reduzierte Werte für SRE  $1.35 \pm 0.52 \text{ s}^{-1}$  und SRA  $1.09 \pm 0.54 \text{ s}^{-1}$  ermittelt. Bei den Patienten mit konzentrischem Remodelling war gegenüber der Gruppe mit normaler Geometrie im Vergleich zu den anderen systolischen und diastolischen Parametern einzig der Wert für die longitudinal SRE mit  $1.44 \pm 0.63 \text{ s}^{-1}$  signifikant reduziert.

In zirkumferentieller Richtung gab es ebenso signifikante Unterschiede für systolische und diastolische Parameter zwischen den einzelnen Gruppen. Die SRS erreichte ihren Maximalwert von  $-2.21 \pm 0.72 \text{ s}^{-1}$  in der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie und ihren Minimalwert von  $-1.85 \pm 0.71 \text{ s}^{-1}$  in der Gruppe mit normaler Geometrie. Bei dem diastolischen Parameter SRE wurde der Maximalwert mit  $2.31 \pm 1.04 \text{ s}^{-1}$  in der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie, der Minimalwert mit  $2.1 \pm 0.85 \text{ s}^{-1}$  in der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie gemessen. Der größte SRA Wert von  $1.76 \pm 0.85 \text{ s}^{-1}$  wurde in der Gruppe mit konzentrischem Remodelling gemessen, wohingegen die Patienten mit normaler Geometrie den kleinsten Wert von  $1.48 \pm 0.72 \text{ s}^{-1}$  aufwiesen.

Für eine Darstellung der Zusammenhänge zwischen LVMI und SRS bzw. SRE, wurden beide diastolischen Parameter mit dem LVMI in Korrelation gesetzt, was anhand der Abbildungen 18 und 19 veranschaulicht wird.

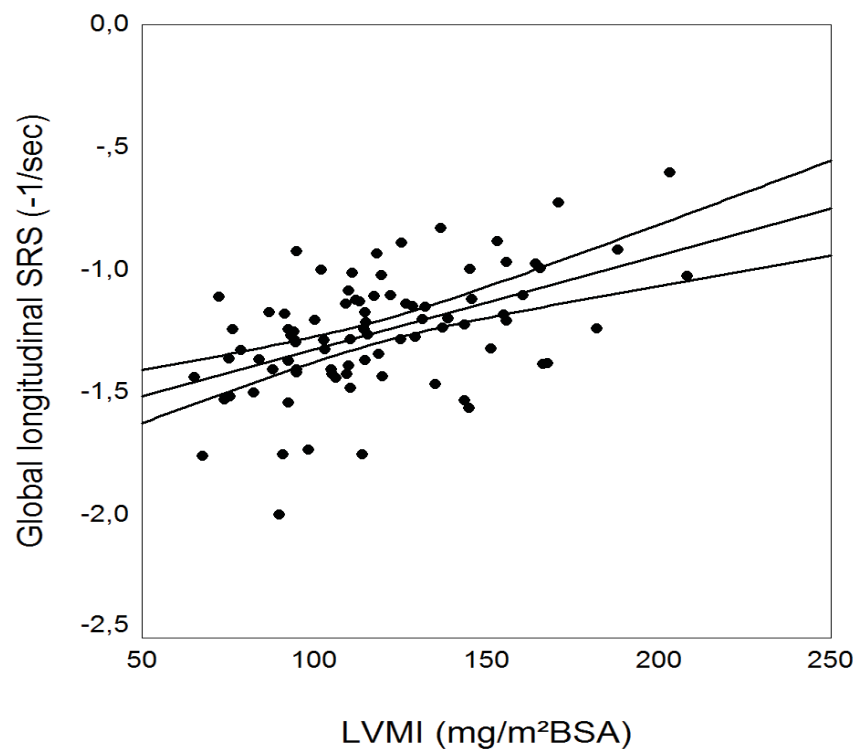


Abb.18: LVMI in Bezug auf die systolische Strain Rate ( $r = 0.50$  ;  $p < 0.001$ )

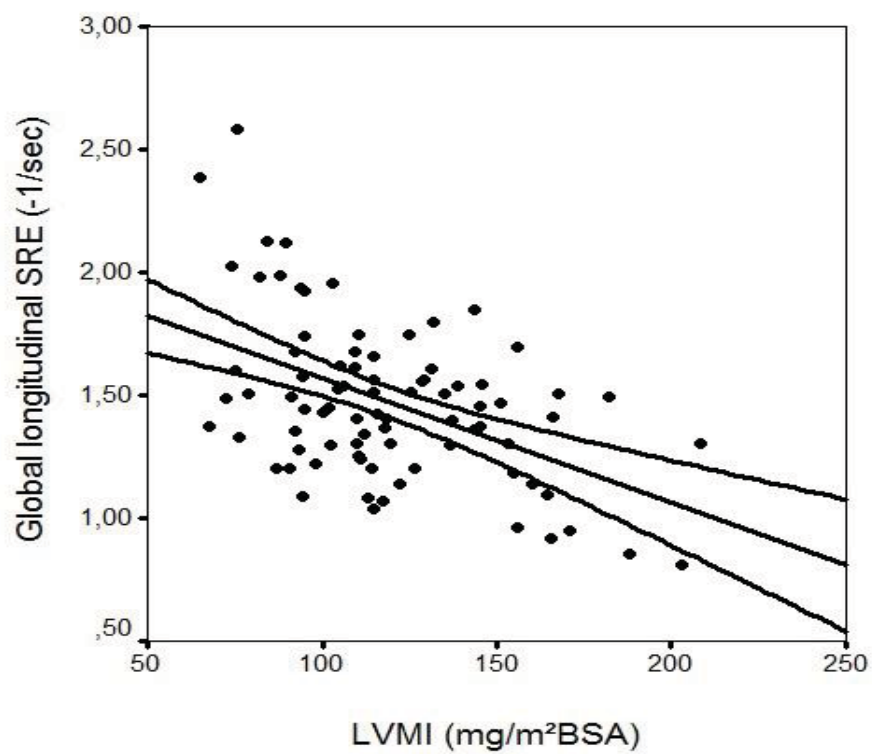


Abb.19: LVMI in Bezug auf die frühe diastolische Strain Rate ( $r = -0.49$  ;  $p < 0.001$ )

Dabei fiel eine signifikante Korrelation des LVMI sowohl mit der longitudinalen SRS als auch mit der longitudinalen SRE auf.

Des Weiteren wurden die Maximalwerte für longitudinale SRS und SRE mit den LV Wänden (septal, lateral, inferior, anterior, posterior, anteroseptal) zwischen den einzelnen Gruppen verglichen. Dieses wird anhand der Abbildungen 20 und 21 dargestellt. Dabei fiel auf, dass Patienten mit konzentrischer Hypertrophie im Vergleich mit Patienten ohne strukturelle Veränderungen einen geringeren peak SRS Wert für die laterale, inferiore und anteriore Wand aufwiesen.

Die Maximalwerte für SRE waren sowohl bei Patienten mit konzentrischer als auch mit exzentrischer Hypertrophie im septalen, lateralen und inferioren Wandabschnitt gegenüber Patienten mit normaler Geometrie deutlich reduziert.

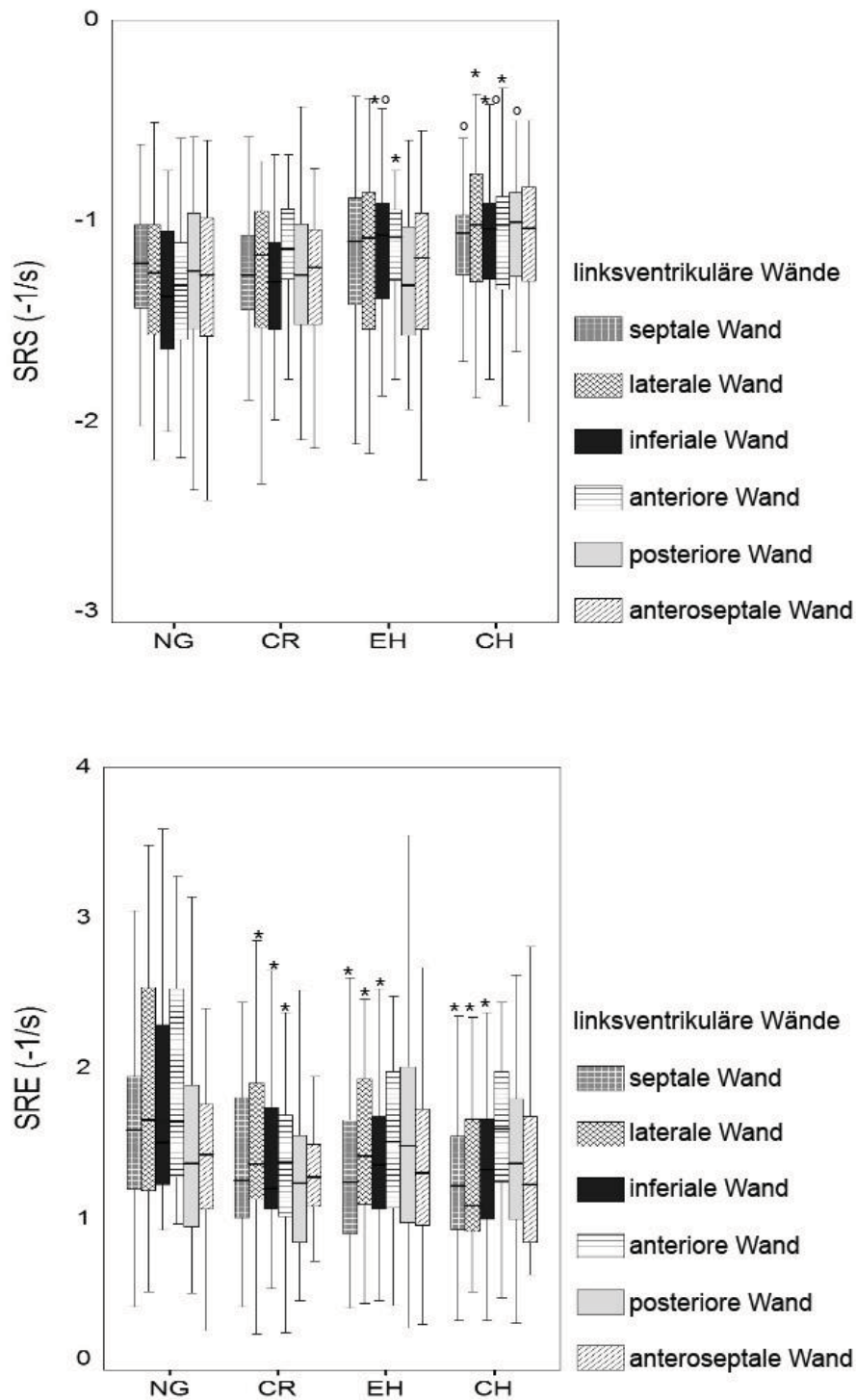


Abb.20: Vergleich der longitudinalen Spitzenwerte für SRS und SRE für alle linksventrikulären Wände zwischen den verschiedenen Gruppen. (NG= normale Geometrie, CR= konzentrisches Remodelling, EH = exzentrische Hypertrophie, CH = konzentrische Hypertrophie) \*p < 0.05 vs. normale Geometrie; °p < 0.05 vs. konzentrisches Remodelling; †p < 0.05 vs. exzentrische Hypertrophie

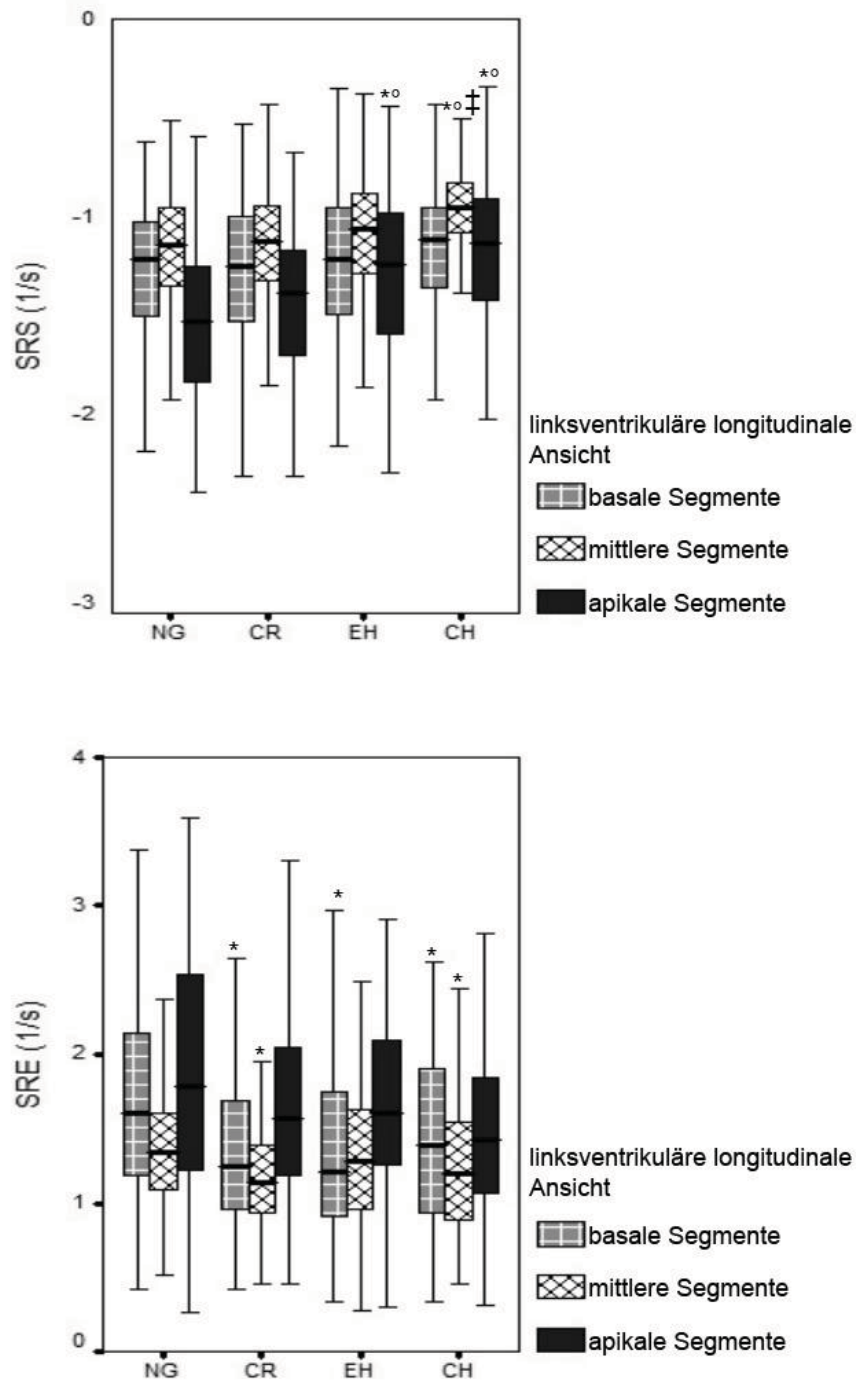


Abb.21: Vergleich der longitudinalen Spitzenwerte SRS und SRE für die basalen, mittleren und apikalen Segmente im apikalen 4- Kammer-, 2- Kammer- und 3- Kammerblick zwischen den verschiedenen Gruppen (NG= normale Geometrie, CR= konzentrisches Remodelling, EH = exzentrische Hypertrophie, CH = konzentrische Hypertrophie)\* $p < 0.05$  vs. normale Geometrie ; ° $p < 0.05$  vs. konzentrisches Remodelling; † $p < 0.05$  vs. exzentrische Hypertrophie

In beiden Gruppen mit linksventrikulärer Hypertrophie fiel eine signifikante Reduktion der longitudinalen SRS in den mittleren und apikalen Segmenten auf.

Der diastolische Parameter SRE war sowohl bei beiden Gruppen mit LVH, als auch in der Gruppe mit konzentrischem Remodelling gegenüber den Patienten mit normalen geometrischen Verhältnissen reduziert.

#### **5.4 Zeitverlauf der linksventrikulären mechanischen Aktivierung und Relaxation**

Der zeitliche Verlauf der linksventrikulären mechanischen Aktivierung und Relaxation konnte an den Zeitintervallen bis zum Erreichen der Maximalwerte der einzelnen Parameter eingesehen werden. Diese wurden von Beginn des QRS Komplexes bis zum Erreichen der einzelnen Spitzenwerte bestimmt und um die Herzfrequenz korrigiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.



	Normale Geometrie (n = 20 )	Konzentr. Remodelling (n = 21)	Exzentrische Hypertrophie (n =26 )	Konzentrische Hypertrophie (n =21)
<b>LV Radiale Funktion</b>				
Zeitintervall bis zur maximalen S (ms)	415 ± 133	384 ± 142	410 ± 156	479 ± 186* <sup>°§</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRS (ms)	174 ± 87	182 ± 97	184 ± 89	190 ± 94
Zeitintervall bis zur maximalen SRE (ms)	546 ± 68	526 ± 64	562 ± 83	595 ± 95* <sup>°</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRA (ms)	814 ± 132	806 ± 128	906 ± 191* <sup>°</sup>	919 ± 138* <sup>°</sup>
<b>LV Longitudinale Funktion</b>				
Zeitintervall bis zur maximalen S (ms)	399 ± 64	382 ± 69	431 ± 84* <sup>°</sup>	438 ± 91* <sup>°</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRS (ms)	179 ± 65	160 ± 69	189 ± 75 °	199 ± 83* <sup>°</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRE (ms)	526 ± 64	514 ± 65	555 ± 81* <sup>°</sup>	562 ± 82* <sup>°</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRA (ms)	852 ± 106	837 ± 125	942 ± 176* <sup>°</sup>	949 ± 137* <sup>°</sup>
<b>LV Zirkumferentielle Funktion</b>				
Zeitintervall bis zur maximalen S (ms)	396 ± 82	401 ± 113	415 ± 114	414 ± 78
Zeitintervall bis zur maximalen SRS (ms)	204 ± 86	187 ± 79	202 ± 84	188 ± 79
Zeitintervall bis zur maximalen SRE (ms)	527 ± 56	518 ± 85	557 ± 87°	564 ± 74* <sup>°</sup>
Zeitintervall bis zur maximalen SRA (ms)	853 ± 115	825 ± 122	882 ± 167°	909 ± 135* <sup>°</sup>
*P<0.05 vs. normale Geometrie / °p<0.05 vs. konzent. Remodelling. § p<0.05 vs. Exzentrisch				

Tabelle 8: Echokardiographische Speckle Tracking Parameter- Zeitintervall bis zum Maximalwert der einzelnen echokardiographischen Parameter

Der Maximalwert für das Zeitintervall bis zur maximalen Strain in der radialen Ausrichtung war in der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie mit  $479 \pm 186\text{ms}$  gegenüber den anderen Gruppen signifikant verlängert. Auch für die diastolischen Parameter SRE und SRA konnten die Höchstwerte in der Gruppe 4 mit  $595 \pm 95\text{ms}$  bzw.  $919 \pm 138\text{ms}$  und einer daraus resultierenden signifikanten Verlängerung ermittelt werden. Bei den SRA Werten war ein erhöhter Wert mit  $906 \pm 191\text{ms}$  in der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie und einer damit verbundenen signifikanten Verlängerung gegenüber der Gruppe mit normaler Geometrie bzw. konzentrischem Remodelling augenscheinlich.

In longitudinaler Ausrichtung war das Zeitintervall bis zum maximalen Strainwert bei Patienten mit konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie mit  $438 \pm 91\text{ms}$  bzw.  $431 \pm 84\text{ms}$  signifikant gegenüber den Patienten ohne strukturelle Veränderungen mit  $399 \pm 64\text{ms}$  bzw. bei Patienten mit konzentrischem Remodelling mit  $382 \pm 69$  verlängert. Bei den SRS Werten wiesen die Patienten der Gruppe mit konzentrischer Hypertrophie gegenüber allen anderen Gruppen eine signifikante Verlängerung auf, wohingegen bei der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie nur eine Verlängerung der Werte in Bezug auf die Gruppe mit konzentrischem Remodelling augenscheinlich war. Auch konnte für die Patienten der Gruppen 3 und 4 eine signifikante Verlängerung der Werte bei sowohl SRE ( $555 \pm 81\text{ms}$ /  $562 \pm 82\text{ms}$ ) und SRA ( $942 \pm 176\text{ms}$ /  $949 \pm 137\text{ms}$ ) gegenüber den Patienten mit normaler Geometrie (SRE  $526 \pm 64\text{ms}$  und SRA  $852 \pm 106\text{ms}$ ) bzw. Patienten mit konzentrischem Remodelling (SRE  $514 \pm 65\text{ms}$  und SRA  $837 \pm 125\text{ms}$ ) nachgewiesen werden.

Für die Zeitintervall bis zum maximalen Strainwert gab es in zirkumferentieller Ausrichtung keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Auch beim Zeitintervall bis zu den maximalen SRS Werten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ermittelt werden. Bei den diastolischen Parametern gab es signifikante Unterschiede jeweils in den Gruppen mit LVH gegenüber den anderen. So konnte bei den SRE- Werten bei Patienten mit konzentrischer Hypertrophie ( $564 \pm 74\text{ms}$ ) eine signifikante Verlängerung gegenüber den Gruppen ohne strukturelle Veränderungen ( $527 \pm 56\text{ms}$ ) bzw. der Gruppe mit konzentrischem Remodelling ( $518 \pm 85\text{ms}$ ) ermittelt werden, wohingegen sich bei der Gruppe mit exzentrischer Hypertrophie ( $557 \pm 87\text{ms}$ ) nur ein signifikanter Unterschied

in Bezug zur Gruppe mit konzentrischem Remodelling zeigte. Dasselbe Signifikanzspektrum zeigt die Ermittlung der Maximalwerte für das Zeitintervall bis zur maximalen SRA. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied der Gruppe 4 gegenüber den Gruppen 1 und 2 ermittelt werden, wohingegen Gruppe 3 nur einen signifikanten Unterschied bezüglich Gruppe 2 aufwies.

Zur weiteren Abschätzung des Einflusses von Hypertrophie auf die regionale und globale Myokardfunktion wurden die absolute Differenz und die Standardabweichung der Zeitintervalle bis zu den maximalen Werten für longitudinale  $S_{\text{global}}$ ,  $S_{\text{sys}}$ , SRS und SRE für Patienten mit und ohne Hypertrophie verglichen. Die Werte wurden zwischen jeweils zwei Segmenten (basal, mittel, apikal) im 4 Kammer-, 2- Kammerblick und der APLAX des linken Ventrikels ermittelt (18 Segment Modell). Die Werte VS\_tp und VS\_SD wurden einzig aus den basalen und mittleren Segmenten der apikalen Aufnahme bestimmt (12 Segment Model). Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 9. Dabei wurde eine Hypertrophie als Vorliegen eines  $\text{LVMI} > 115 \text{g/m}^2$  Körperoberfläche für Männer und ein  $\text{LVMI} > 95 \text{g/m}^2$  Körperoberfläche für Frauen definiert.

	Keine LVH (n = 41 )	LVH (n = 45)
S_tp (ms)	182 ± 68	189 ± 67
S_SD (ms)	54 ± 19	61 ± 26
SRS_tp (ms)	210 ± 63	231 ± 88
SRS_ SD (ms)	61 ± 21	69 ± 25
SRE_tp (ms)	159 ± 62	163 ± 64
SRE_SD (ms)	48 ± 19	50 ± 21
VS_tp (ms)	108 ± 62	166 ± 82*
VS_SD (ms)	40 ± 24	58 ± 32*
VE_tp (ms)	98 ± 56	106 ± 48
VE_SD (ms)	36 ± 21	39 ± 20
*P<0.05 vs. keine LVH		

Tabelle 9: Standardabweichungen und Zeitintervalle bis zum Erreichen der Maximalwerte

S_tp	= Differenz zwischen frühestem und spätestem Strain Global Wert
S_SD	= Standardabweichung Strain Global
SRS_tp	= Differenz zwischen frühester und spätester systolischer Strain rate
SRS_SD	= Standardabweichung systolische Strain rate
SRE_tp	= Differenz zwischen frühester und spätester early diastolischer Strain rate
SRE_SD	= Standardabweichung early diastolischer Strain rate
VS_tp	= Differenz zwischen frühester und spätester systolischer Geschwindigkeit
VS_SD	= Standardabweichung systolische Geschwindigkeit
VE_tp	= Differenz zwischen frühester und spätester early diastolische Geschwindigkeit
VE_SD	= Standardabweichung early diastolische Geschwindigkeit

Tabelle 9 zeigt deutlich das in der Betrachtung der beiden Gruppen einzig die Werte für VS\_tp ( $166 \pm 82\text{ms}$ ) und VS\_SD ( $58 \pm 32\text{ms}$ ) bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie gegenüber Patienten ohne Hypertrophie (VS\_tp  $108 \pm 62\text{ms}$ / VS\_SD  $40 \pm 24\text{ms}$ ) signifikant erhöht waren.

## 5.5 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Die Intraobserver Variabilität wurde durch die wiederholende Messung an 5 Patienten zu einem späteren Zeitpunkt unter gleichen Ausgangsbedingungen ermittelt.

Um die Interobserver Variabilität zu messen, wurden die Daten von 15 zufällig ausgesuchten Patienten offline von einem zweiten Untersucher gemessen, welchem die Ergebnisse der ersten Messung nicht bekannt waren. Die Variationskoeffizienten sind in Tabelle 10 wiedergeben.

	Intraobserver Variationskoeffizient	Interobserver Variationskoeffizient
Longitudinale_S	9%	15%
Longitudinale_SRS	12%	17%
Longitudinale_SRE	11%	15%
Longitudinale_VS	6%	10%
Longitudinale_VE	7%	9%
Zirkumferentielle_S	18%	23%
Zirkumferentielle_SRS	17%	22%
Zirkumferentielle_SRE	17%	19%
Radiale_S	15%	18%
Radiale_SRS	18%	21%
Radiale_SRE	15%	19%

Tabelle 10: Variationskoeffizienten für Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Die höchste Abweichung der Intraobservervariabilität fand sich bei der Messung der zirkumferentiellen SRS mit 20%, die geringste bei der longitudinalen systolischen Geschwindigkeit mit 6%. Der Variationskoeffizient der Intraobserver Variabilität lag im Schnitt bei 14%. Die höchste Breite der Interobserver Variabilität fand sich ebenfalls bei der Messung der zirkumferentiellen SRS mit 22%. Die geringste Abweichung wurde bei der longitudinalen frühen diastolischen Geschwindigkeit mit 9% gemessen. Der Variationskoeffizient der Interobserver Variabilität lag im Schnitt bei 17%.

## 6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung der verschiedenen geometrischen Formen der Myokardhypertrophie bedingt durch einen arteriellen Hypertonus auf die regionale und globale Myokardfunktion untersucht. Die Einteilung der Hypertrophiegruppen erfolgte dabei in normale Geometrie, konzentrisches Remodelling sowie in exzentrische bzw. konzentrische Hypertrophie. In der klinischen Routine bildet die echokardiographische Untersuchung die Basis zur Erfassung der Auswirkung des arteriellen Hypertonus auf den linken Ventrikel. Die bisher zur Verfügung stehenden konventionellen echokardiographischen Parameter geben aber lediglich einen Einblick in die linksventrikulären Dimensionen und das diastolische Füllungsverhalten des linken Ventrikels. Um die mit der Myokardhypertrophie einhergehenden pathophysiologischen Umbauprozesse und die damit verbundenen Auswirkungen auf den myokardialen Kontraktions- und Relaxationsablauf nichtinvasiv erfassen zu können kam in dieser Arbeit das Verfahren der 2D Speckle Tracking Echokardiographie (2D STE) zur Anwendung. Diese Technik ermöglicht durch Anlotung des linken Ventrikels aus verschiedenen Richtungen den komplexen dreidimensionalen Deformationsablauf in radialer, zirkumferentieller und longitudinaler Richtung zu quantifizieren (Kim et al. 2009, Roes et al. 2009, Amundsen et al. 2006) (Nasseri et al. 2009).

In dieser Arbeit konnten folgende Hauptaussagen getroffen werden:

1. Unabhängig vom Hypertrophietyp zeigt sich mit Zunahme der linksventrikulären Masse ein größerer Einfluss auf die longitudinale und zirkumferentielle myokardiale Deformation, als auf die radiale Funktion.
2. Die mit der linksventrikulären Hypertrophie einhergehende regionale Myokarddysfunktion ist heterogen über den linken Ventrikel verteilt.
3. Der linksventrikuläre Masseindex korreliert signifikant mit den 2D-STE basierten Surrogatparametern der longitudinalen Kontraktilität (SRS und SRE).
4. Dagegen finden sich kein alleiniger signifikanter Zusammenhang zwischen den mittels 2D-STE abgeleiteten myokardialen Funktionsparameter und dem linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck des linken Ventrikels.
5. Die Beobachtung einer Verlängerung des Intervalls bis zur maximalen systolischen Myokarddeformation weist zusätzlich auf eine Störung der zeitlichen Komponente des linksventrikulären Kontraktionsablaufes hin.

## **6.1. Einfluss der LV Hypertrophie auf die Myokardfunktion**

### **6.1.1 Veränderungen auf zellulärer, extrazellulärer und neurohumoraler Ebene**

Die Mechanismen die zur Entstehung einer linksventrikulären Hypertrophie führen sind vielfältig und spiegeln Adaptionsvorgänge auf mehreren Ebenen wieder. Zu pathologischen Veränderungen kommt es durch den bestehenden Zusammenhang zwischen Herzgröße und Funktion (Ganten et al. 1985). Durch einen erhöhten Energiebedarf kommt es zu einer Vermehrung der Mitochondrien in den Myozyten mit anschließender Zunahme der Myofibrillen. Histologisch findet sich eine Myozytenhypertrophie auf bis zu 120 µm Länge und über 25 µm Breite mit vermehrt polyploiden Zellkernen (Schwartzkopff et al. 1992, Susic und Frohlich 2000). Die Längenzunahme der Muskelfasern bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie ist aber regional unterschiedlich im linken Ventrikel verteilt. Dabei ist nicht nur die



Quantität, sondern vor allem die Qualität der Myokardfasern für die Entstehung einer Myokarddysfunktion von Bedeutung (Weber 2000). Bei der konzentrischen Hypertrophie erfolgt die Anordnung der Myozyten hauptsächlich in Äquatorialebene. Bei der exzentrischen Hypertrophie hingegen beobachtet man ein stärkeres Längenwachstum der Herzmuskelfasern, sowie eine gleitende Muskelfaserverschiebung deren Ursache in Mikronekrosen begründet liegt. Im zeitlichen Verlauf führen diese Kompensationsprozesse zu einer Gefügedilatation und einer Entspiralisierung der Muskelfasern (Chen-Izu et al. 2007). Die verschiedenen Formen der linksventrikulären Hypertrophie zeigen geschlechtsspezifische Präferenzen. In unserer Arbeit konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Form der exzentrischen Hypertrophie und dem weiblichen Geschlecht gezeigt werden. Diese Beobachtung wurde bereits in Studien von Shipilova und Paunovic, welche ebenfalls eine starke Assoziation zwischen beiden Merkmalen ermittelten, gemacht (Shipilova et al. 2003, Paunovic et al. 2006).

Eine Studie von Kosmala et al. untersuchte die Progression der linksventrikulären funktionellen Störungen bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Dabei zeigt sich, dass sich die linksventrikuläre longitudinale Funktion mit fortschreitendem NYHA Stadium des Patienten verschlechterte und die Störungen im zeitlichen Verlauf zuerst im basalen Septum auftraten. Zusätzlich kam es erst ab NYHA Stadium III und IV zu einer Beeinträchtigung der radialen und zirkumferentiellen Funktion des LV (Kosmala et al. 2008). Dies konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Patienten, bei denen Form der linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen werden konnte, zeigten ein prozentual häufigeres Auftreten von fortschreitenden NYHA Stadien. Auch konnte in der vorliegenden Arbeit ebenso die von Kosmala beschriebene starke Einschränkung vor allem der longitudinalen Funktion bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung beobachtet werden. Ein Grund dafür kann in der spezifischen Anordnung der Myokardfasern liegen. Die für die longitudinale Funktion verantwortlichen subendokardialen Fasern sind im Rahmen einer arteriellen Hypertonie frühzeitig von Störungen betroffen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Studie von Yip et al. Bei den von ihnen untersuchten Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung bei erhaltener EF wurden die Störungen der systolischen Myokardfunktion zu Beginn hauptsächlich in der longitudinalen Achse beschrieben (Yip et al. 2002). Ein weiterer Grund für die vorrangige Beeinträchtigung der Funktion der langen Achse wurde von

Gruner et al. untersucht. In ihrer Studie ermittelten sie eine altersabhängige Reduktion in der Länge der longitudinalen Myokardfunktion bei Patienten über 65 Jahre (Gruner Svealv et al. 2006). Aufgrund des in dieser Arbeit vorhandenen Altersprofils von  $64 \pm 12$  Jahren lässt sich dieses Ergebnis auch hier übertragen.

Für die im Prozess zur Entstehung der linksventrikulären Hypertrophie weiterhin verantwortlichen Ungleichgewichte können Störungen im Energiemetabolismus herangezogen werden, welche in einer Verschiebung der Konzentrationen von Phosphokreatin, ATP und ADP resultieren (Zhang 2002). Ebenso wirken sich Veränderungen im Kalziumhaushalt der Kardiomyozyten, unter Einbeziehung von Transportwegen, sowie intra- und extrazellulären Konzentrationen zu einem Ungleichgewicht des Energiehaushaltes aus, welcher einen für den Mechanismus der aktiven Relaxation unabdingbare Voraussetzung darstellt (Zile und Brutsaert 2002). Veränderungen der extrazellulären Matrix (EZM) können ebenfalls zu Störungen im Kontraktions- und Relaxationsablauf führen (Poulsen et al. 2005, Weber 2000). Der in diesem Zusammenhang am häufigsten genannte, zur Entstehung einer diastolischen Funktionsstörung beitragende Bestandteil der EZM ist das fibrilläre Kollagen Typ I und III (Leite-Moreira 2006).

### **6.1.2. Detektion der Pathophysiologie im klinischen Alltag**

Es gibt eine Vielzahl von Charakteristika mit denen sich eine hypertensive Herzerkrankung bei Patienten im klinischen Alltag äußern kann. Dazu zählen hypertensive Blutdruckwerte, Dyspnoe Symptomatik, Flüssigkeitsretentionen, sowie pulmonale Ödeme (Redfield et al. 2005). Das Vorhandensein dieser Symptome konnte auch bei den Patienten in unserer Arbeit bestätigt werden. Bei allen untersuchten Patienten bestanden zum Zeitpunkt des Einschlusses in die vorliegende Promotionsarbeit ein arterieller Hypertonus, sowie eine mehr oder weniger ausgeprägte Dyspnoesymptomatik, welche anhand der NYHA Klassifikation eingeteilt wurde.

Im klinischen Alltag stellt die Herzkatheteruntersuchung mit dem Conductance-Katheter zum gegenwärtigen Zeitpunkt den GoldStandard bei der Detektion von

Störungen der systolischen und diastolischen Myokardfunktion dar. Mit diesem Verfahren ist man in der Lage kontinuierlich sowohl das linksventrikuläre Volumen als auch den Druck erfassen zu können (Staal et al. 2004). Trotz der genauen Aussagefähigkeit dieser Methode, bedingen die damit verbundenen Risiken einer invasiven Untersuchung eine Limitation für die breite klinische Anwendung.

Die Echokardiographie dagegen ermöglicht die nicht invasive Erfassung pathophysiologischer Ursachen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienzsymptomatik.

Die Parameter der konventionellen Echokardiographie stellen das Herzen als hämodynamische Pumpe dar, mit deren Hilfe man in der Lage ist, die globale Myokardfunktion und die Füllungs- bzw. Auswurfsvorgänge des linken Ventrikels zu quantifizieren (Brutsaert und De Keulenaer 2006). Der Standardparameter zur Erfassung der globalen systolischen Funktionen ist die EF. (Brutsaert und De Keulenaer 2006). Die Beurteilung der diastolischen Funktion erfolgt anhand des mittels gepulsten Dopplers abgeleiteten Einflussprofils über die Mitralklappe. In dieser Arbeit wurden verschiedene echokardiographische Parameter zur Beurteilung der diastolischen linksventrikulären Füllung erfasst. Dabei fiel auf, dass Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie geringe frühdiastolische Geschwindigkeiten (E-Welle) im Vergleich zum spätdiastolischen Einflussprofil (A-Welle) aufwiesen. Dies geht einher mit der Arbeit von Di Bello et al., der beschrieb, dass die E-Welle bei Patienten mit konzentrischer bzw. exzentrischer Hypertrophie am geringsten war (Di Bello et al. 2004). Die Reduktion der E-Welle ist ein Ausdruck der gestörten frühen, diastolischen Relaxation des LV.

Die mit der LV-Hypertrophie einhergehende diastolische Relaxationsstörung führt zu einem Anstieg der Füllungsdrücke, die wiederum verantwortlich für die Dyspnoe-Symptomatik bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung sind. Eine ganze Reihe von Studien haben zur Etablierung von  $E / E'_{\text{sep}}$  bzw.  $E / E'_{\text{lat}}$  zur Abschätzung eines erhöhten LVEDP beigetragen. Ob allerdings die Ableitung der frühen diastolischen Geschwindigkeit am septalen oder am lateralen Mitralling eine bessere Beurteilung des LVEDP liefert wird kontrovers diskutiert. So postuliert Srivastava et al. den Vorteil der  $E / E'_{\text{sep}}$  Bestimmung, wohingegen Park et al. zu dem Schluss kommt, dass es bei  $E / E'_{\text{sep}}$  zu einer Überschätzung der Werte für eine vorhandene linksventrikulär

diastolische Dysfunktion kommt und in dem Kontext die Erfassung von  $E / E'_{\text{lat}}$  besser geeignet sei. In unserer Arbeit konnten geringgradig höhere Werte für  $E / E'_{\text{sep}}$ , jedoch ohne Signifikanz ermittelt werden, so dass in Anbetracht der vorliegenden Literaturmeinungen keine klare Aussage getroffen werden konnte. Hier sind weitere Untersuchungen zu diesem Thema notwendig. Ein Grund für die differenten Ergebnisse könnte darin liegen, dass der septale Anteil des Mitralinges im Gegensatz zu den anderen (inferior, lateral, anterior) stärker parallel zum Ultraschallstrahl steht und deshalb weniger von translationalen Bewegungen des Herzens beeinflusst wird.

In der Arbeit von Kim et al wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Dezelerationszeit bzw. isovolumetrischen Relaxationszeit bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung gibt (Kim et al. 2008). Sein Ergebnis, dass das Patientenkollektiv mit veränderter linksventrikulärer Morphologie Verlängerungen beider Zeiten aufwies konnte auch von uns bestätigt werden.

## **6.2 Störung der regionalen Myokardfunktion im Rahmen einer arteriellen Hypertonie**

In der Vergangenheit durchgeführte Studien postulierten die Hypothese, dass die hypertensive Herzerkrankung primär auf einer Störung der diastolischen Funktion bei gleichzeitig erhaltener systolischer Funktion beruht. Allerdings zeigte sich mit fortschreitender Entwicklung der kardiologischen Diagnostik, dass Patienten mit global uneingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion im Rahmen einer Linkserzhypertrophie ebenso detektierbare systolische Funktionsanomalien auf regionaler Ebene aufwiesen (Tan et al. 2009). Das Vorhandensein einer Hypertrophie beeinflusst demnach die kardiale Funktion nicht nur durch eine Störung der einzelnen Myozytenfunktion sondern auch durch die Beeinträchtigung der Koordination von benachbarten Myokardregionen des Ventrikels, welche im weiteren Verlauf in einer ineffektiven Kontraktion resultieren können.

Wenngleich eine Reduktion der MDE abgeleiteten systolischen Geschwindigkeiten bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und erhaltener globaler systolischer

Funktion nachgewiesen wurde (Vinereanu et al. 2001, Yip et al. 2002, Bountiukos et al. 2006), gab es bisher wenige Studien die den Effekt der myokardialen Hypertrophie und ihrer geometrischen Formen auf die regionale linksventrikuläre Kontraktion und Relaxation beschreiben. De Simone untersuchte in seiner Studie die Frage, ob die verschiedenen linksventrikulären geometrischen Formen mit einer Beeinträchtigung der Relaxation bei hypertensiven Patienten assoziiert sind. Die Arbeit bezog sich dabei vor allem auf das Vorhandensein einer konzentrischen Hypertrophie. Er zeigte, dass das Vorhandensein einer Relaxationsstörung bei gleichzeitigem Auftreten einer konzentrischen Hypertrophie im Vergleich zu normalen geometrischen Verhältnissen bis zu dreimal größer war (de Simone et al. 2005). Eine ebenso vorhandene Störung der myokardialen Deformation und aktiven Relaxation bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie konnte auch in unserer Arbeit nachgewiesen werden. Die damit verbundenen Einschränkungen bezogen sich vor allem auf Störungen der longitudinalen und zirkumferentiellen myokardialen Deformation. Die radiale Deformationsrate blieb von diesem Einfluss weitestgehend unberührt.

Die vorliegende Arbeit zeigt eine Korrelation zwischen longitudinaler systolischer und früher diastolischer Strain Rate mit dem linksventrikulären Massenindex. Dabei fiel eine Verringerung der Werte der frühen diastolischen Strain Rate bei allen Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie auf, wobei Patienten mit konzentrischer Hypertrophie den geringsten Wert aufwiesen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem von Kim et al überein. Er zeigte ebenfalls, dass hypertensive Patienten eine geringere frühe diastolische Strain Rate hatten, welche wiederum von allen echokardiographischen Parametern am stärksten mit dem LVMI korrelierte (Kim et al. 2008).

### **6.3 Verteilung der regionalen Deformationseigenschaften auf den linken Ventrikel**

Bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung ist die mit der linksventrikulären Hypertrophie bedingte Beeinträchtigung der regionalen myokardialen Deformationseigenschaften heterogen über den linken Ventrikel verteilt (Galderisi et al. 1999). Die vorliegende Arbeit demonstriert die vorrangige Beeinflussung der longitudinalen aktiven Kontraktion und Relaxation in den lateralen, septalen und inferioren Wänden, unabhängig vom jeweiligen Segmentlevel (basal, middle, apikal). Dabei verschlechtern sich die diastolischen Funktionsparameter proportional mit zunehmender Dicke der septalen Wand. Dies wird auch durch die Arbeit von Galderisi et al. bestätigt. Er wies eine unterschiedliche Verteilung der diastolischen Dysfunktion entlang der ventrikulären Wände nach, wobei die stärkste Beeinträchtigung im basalen septalen Bereich auftrat (Galderisi et al. 1999).

Bei der gegenwärtigen Arbeit wies die linksventrikuläre Hypertrophie einen geringeren Effekt auf die radialen Deformationseigenschaften als auf die longitudinalen bzw. zirkumferentiellen auf. Allerdings muss in diesem Kontext berücksichtigt werden, dass durch die Kalkulation der radialen Deformationsparameter als Mittelwerte aller Segmente des linken Ventrikels, eventuell vorhandene regionale Unterschiede maskiert werden können.

Eine ebenso den Sachverhalt der Heterogenität der longitudinalen myokardialen Deformationseigenschaften untersuchende Studie wurde bei Patienten mit arterieller Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie mittels MRT Untersuchungen durchgeführt. Dabei zeigte sich eine substanzielle, regionale intramyokardiale Heterogenität der Strain Werte mit Hauptbeeinträchtigung des Septums bei gleichzeitig geringer Beeinträchtigung der Funktion der posterioren Wand (Biederman et al. 2008). Dies wurde mit der besonderen Geometrie des Septums, seiner Faserausrichtung, Faserstabilität und Wanddicke begründet.

Das Wissen um diese heterogene Verteilung ermöglicht es dem Untersucher Zeit für eine Speckle Tracking gestützte Untersuchung des linken Ventrikels einzusparen und sich z.B. auf einen 4 Kammerblick zu konzentrieren.

## **6.4 Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf den zeitlichen Verlauf der linksventrikulären systolischen Kontraktion**

Mit Hilfe der Strain und Strain Rate Erfassung ist man in der Lage sowohl die Deformation als auch die Deformationsgeschwindigkeit direkt zu messen, sowie nicht kontrahierende Regionen des Myokards erfassen zu können (Kaluzynski et al. 2001).

Verschiedene auf Gewebedopplerechokardiographie basierende Studien zeigen den Einfluss der linksventrikulären Hypertrophie auf den zeitlichen Verlauf der linksventrikulären mechanischen Aktivierung und Relaxation bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (Tan et al. 2008, Cho et al. 2006). Dabei weist das longitudinale, zirkumferentielle und radiale Zeitintervall bis zur maximalen Strain eine zeitliche Verzögerung bei gleichzeitig fortschreitender Progression der linksventrikulären Hypertrophie auf (Tan et al. 2008, Wang et al. 2007). Des Weiteren indiziert eine Zunahme der Standardabweichungen des Zeitintervalls bis zur maximalen longitudinalen Strain eine Prolongierung der Deformation. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Geschwindigkeitsparameter gemessen mittels MDE durch die Translation des Herzens, sowie durch die Bewegung benachbarter Segmente beeinflusst werden (Urheim et al. 2000).

Zusätzlich zu den auf MDE basierenden Studien weist die systolische Geschwindigkeit in dieser Arbeit eine größere zeitliche Streuung bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie im Gegensatz zu Patienten mit normalem linksventrikulärem Massenindex auf. Anhand dessen zeigt sich, dass eine Verlängerung des Intervalls bis zur maximalen systolischen Strain zusätzlich auf eine Störung der zeitlichen Komponente innerhalb des linksventrikulären Kontraktionsablaufes hinweist.

Dies geht einher mit den Ergebnissen von Arita et al. Er zeigte, dass die radiale Strain gemessen mit 2D-STE eine gute Methode für die Erfassung kardialer Dyssynchronie darstellt (Arita et al. 2007).

Die Beziehung zwischen Synchronität der Deformation und dem linksventrikulärem Massenindex bzw. dem linksventrikulärem enddiastolischen Druck, welche in dieser Arbeit untersucht wurden, liefern einen tieferen Einblick um den Einfluss der arteriellen



Hypertonie auf die linksventrikuläre Funktion zu verdeutlichen und zeigen deren potentiellen Mechanismus für die Entstehung einer Herzinsuffizienz.

## **6.5 Einfluss der Messmethoden auf die Quantifizierung der regionalen Myokardfunktion**

Es gibt einige technische und methodische Unterschiede bezüglich der gängigen echokardiographischen Untersuchungsverfahren, 2D Speckle Tracking Echokardiographie und Gewebedoppler und ihrer daraus abgeleiteten Deformationsparameter. So beeinflussen die Translation des Herzens und die Bewegung der angrenzenden Segmente die Berechnung der Geschwindigkeitsparameter (Urheim et al. 2000, Edvardsen et al. 2001). Bei der angewandten Methode der Gewebedopplerechokardiographie wird eine Limitation durch eine vorhandene Winkelabhängigkeit erreicht (Kawagishi 2008, Ng et al. 2008). So ist man mit Hilfe dieses Messverfahrens lediglich in der Lage die Gewebewegung parallel zum axialen Vektor des Ultraschallfensters zu messen (Storaa et al. 2004). Die Winkelunabhängigkeit der 2D STE erlaubt hingegen die Einbeziehung des linksventrikulären, apikalen Segmentes für die Analyse der Synchronität bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie.

Einen weiteren Kritikpunkt bei der Analyse der Segmente stellt die hohe Variation, vor allem der Strain Rate Analysen beim Gewebedoppler dar (Galderisi et al. 1999, Kjaergard et al. 2006). Hohe Variationskoeffizienten bei den Messungen und bisher breite Referenzskalen schränken den Einsatz vor allem beim individuellen Patienten ein. Bei der Methode der Speckle Tracking Echokardiographie läuft ein Großteil der Auswertung automatisiert ab. Dadurch kann die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei diesem Verfahren verbessert werden (Ingul et al. 2005). Leitman et al berichteten von Variationskoeffizienten von weniger als 10% bei der Auswertung anhand der 2D Speckle Tracking Software (Leitman et al. 2004).

Bei beiden Untersuchungsmethoden unterscheiden sich die erreichten Werte für Strain Rate, aufgrund der Tatsache, dass die Messung bei der Methode der

Gewebedopplerechokardiographie entlang des Ultraschallsignals erfolgt, wohingegen die Speckle Tracking Echokardiographie entlang der Myokardwand misst. Dabei kann es beim MDE zu einer Unterschätzung der wahren Deformationsparameter kommen. Oxborough et al zeigte in seiner Studie die Möglichkeit zur Berechnung von Strain und Strain Rate anhand 2D STE in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Richtung, wohingegen mit Hilfe des Tissue Dopplers einzig eine Bestimmung in longitudinaler Ebene möglich war (Oxborough et al. 2009).

Eine weitere Einschränkung stellt die „Region of Interest“ (ROI) dar. Beide echokardiographischen Methoden arbeiten mit einem manuellem Setzen der ROI. Allerdings ist die für den Untersucher sichtbare ROI beim Gewebedoppler verglichen mit der ROI- Größe des 2D STE kleiner. Deswegen sind beim MDE größere Variationen beim Setzen der ROI in den einzelnen Segmenten der Basis, Mitte und Apex möglich. Die gegenwärtige PROSPECT- Studie offenbart eine hohe Variabilität der MDE Messungen bei der Erfassung der linksventrikulären Dyssynchronie, welches eine Haupteinschränkung bei Studien mit kleineren Patientengruppen darstellt (Chung et al. 2008).

Einen Nachteil der Methode der 2D STE stellt die Frame Rate dar. Nach dem Nyquisttheorem ist die maximal detektierbare Frequenz die Hälfte der Frame Rate. Daraus ergibt sich, dass bei niedriger Bildrate nur niederfrequente Signale detektiert werden können. Unterschätzungen von Kurvenamplituden bei niedriger Frame Rate und Informationsverluste bei schnellen Deformationsvorgängen können die Folge sein (Storaa et al. 2004).

## 6.6 Validität der Ergebnisse

Für die Betrachtung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse schneiden die Werte für die wiederholte Auswertung durch ein und denselben Untersucher (Intraobserver) geringfügig besser ab, als die Kontrolle durch zwei verschiedene Untersucher (Interobserver). Bei der Untersuchung der Reproduzierbarkeit durch einen Untersucher schnitt die Methode der 2D Speckle Tracking Echokardiographie mit Variationskoeffizienten von 9 bis 18% gut ab, erzielte aber bei der Messung durch zwei unabhängige Untersucher mit Variationskoeffizienten von 15 bis 23% deutlich schlechtere Ergebnisse. Als Gründe für dieses schlechtere Abschneiden der Interobserver Reproduzierbarkeit können unterschiedliche Erfahrungen der Auswerter bei der Analyse, Probleme bei der Software an sich sowie eine differenzierte Platzierung der Region of Interest (ROI) herangezogen werden.

## 7. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich unabhängig vom Hypertrophietyp mit Zunahme der linksventrikulären Masse ein größerer Einfluss auf die longitudinale und zirkumferentielle myokardiale Deformation, als auf die radiale Funktion darstellt. Darüber hinaus war die Störung der myokardialen Deformation nicht uniform über den hypertrophierten linken Ventrikel verteilt. Es konnte gezeigt werden, dass die systolische und die frühe diastolische Strain Rate eine moderate Korrelation mit dem linksventrikulären Massenindex aufweisen. Dagegen fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den mittels 2D STE abgeleiteten myokardialen Funktionsparameter und dem linksventrikuläre enddiastolische Füllungsdruck des linken Ventrikels. Die Beobachtung einer Verlängerung des Intervalls bis zur maximalen systolischen Myokarddeformation lies zusätzlich auf eine Störung der zeitlichen Komponente des linksventrikulären Kontraktionsablaufes vermuten.

Die Erfassung der regionalen Myokardfunktion mit Hilfe der 2D Speckle Tracking Echokardiographie gibt einen Einblick in die Pathophysiologie der linksventrikulären Mechanik bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung. Dennoch sind weitere Follow Up Studien notwendig, um den klinischen Wert der 2D Speckle Tracking Echokardiographie für die Prognose, Diagnostik und Therapie bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung ermitteln zu können.

## 8.Literaturverzeichnis

Adamu UG, PM Kolo, IA Katibi, GO Opadijo, AB Omotosho, MA Araoye. 2009. Relationship between left ventricular diastolic function and geometric patterns in Nigerians with newly diagnosed systemic hypertension. *Cardiovasc J Afr*, 20 (3):173-177.

Agabiti-Rosei E. 2008. From macro- to microcirculation: benefits in hypertension and diabetes. *J Hypertens Suppl*, 26 (3):S15-19.

Amundsen BH, T Helle-Valle, T Edvardsen, H Torp, J Crosby, E Lyseggen, A Stoylen, H Ihlen, JA Lima, OA Smiseth, SA Slordahl. 2006. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 47 (4):789-793.

Arita T, GP Sorescu, BT Schuler, LS Schmarkey, JD Merlino, J Vinten-Johansen, AR Leon, RP Martin, D Sorescu. 2007. Speckle-tracking strain echocardiography for detecting cardiac dyssynchrony in a canine model of dyssynchrony and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 (1):H735-742.

Artham SM, CJ Lavie, RV Milani, DA Patel, A Verma, HO Ventura. 2009. Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis*, 52 (2):153-167.

Biederman RW, M Doyle, AA Young, RB Devereux, E Kortright, G Perry, JN Bella, S Oparil, D Calhoun, GM Pohost, LJ Dell'Italia. 2008. Marked regional left ventricular heterogeneity in hypertensive left ventricular hypertrophy patients: a losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic substudy. *Hypertension*, 52 (2):279-286.

Bobrie G, P Durieux, N Postel-Vinay, PF Plouin, N French Society of. 2009. [From clinical observation to assessment of practices: guidelines for hypertension management]. *Nephrol Ther*, 5 Suppl 4:S240-245.

Bohs LN, BJ Geiman, ME Anderson, SC Gebhart, GE Trahey. 2000. Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics*, 38 (1-8):369-375.

Bountiukos M, AF Schinkel, JJ Bax, S Lampropoulos, D Poldermans. 2006. The impact of hypertension on systolic and diastolic left ventricular function. A tissue Doppler echocardiographic study. *Am Heart J*, 151 (6):1323 e1327-1312.

Brewster UC, JF Setaro, MA Perazella. 2003. The renin-angiotensin-aldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci*, 326 (1):15-24.

Brutsaert DL, GW De Keulenaer. 2006. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*, 21 (3):240-248.

Bursi F, SA Weston, MM Redfield, SJ Jacobsen, S Pakhomov, VT Nkomo, RA Meverden, VL Roger. 2006. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*, 296 (18):2209-2216.

Chen-Izu Y, L Chen, T Banyasz, SL McCulle, B Norton, SM Scharf, A Agarwal, A Patwardhan, LT Izu, CW Balke. 2007. Hypertension-induced remodeling of cardiac excitation-contraction coupling in ventricular myocytes occurs prior to hypertrophy development. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293 (6):H3301-3310.

Cho GY, J Chan, R Leano, M Strudwick, TH Marwick. 2006. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 97 (11):1661-1666.

Chung ES, AR Leon, L Tavazzi, JP Sun, P Nihoyannopoulos, J Merlino, WT Abraham, S Ghio, C Leclercq, JJ Bax, CM Yu, J Gorcsan, 3rd, M St John Sutton, J De Sutter, J Murillo. 2008. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, 117 (20):2608-2616.

Conrady AO, OG Rudomanov, DV Zaharov, AN Krutikov, NV Vahrameeva, OI Yakovleva, NP Alexeeva, EV Shlyakhto. 2004. Prevalence and determinants of left ventricular hypertrophy and remodelling patterns in hypertensive patients: the St. Petersburg study. *Blood Press*, 13 (2):101-109.

Cuspidi C, M Ciulla, A Zanchetti. 2006. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*, 21 (1):20-23.

de Simone G, DW Kitzman, M Chinali, A Oberman, PN Hopkins, DC Rao, DK Arnett, RB Devereux. 2005. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J*, 26 (10):1039-1045.

Di Bello V, D Giorgi, R Pedrinelli, E Talini, C Palagi, MG Delle Donne, G Zucchelli, G Dell'omo, A Di Cori, R Dell'Anna, P Caravelli, M Mariani. 2004. Left ventricular hypertrophy and its regression in essential arterial hypertension. A tissue Doppler imaging study. *Am J Hypertens*, 17 (10):882-890.

Edvardsen T, H Skulstad, S Aakhus, S Urheim, H Ihlen. 2001. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 37 (3):726-730.

Franklin SS. 2006. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8 (6):444-449.

Galderisi M, P Caso, S Severino, A Petrocelli, L De Simone, A Izzo, N Mininni, O de Divitiis. 1999. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Hypertens*, 17 (5):685-693.

Ganten D, T Unger, RE Lang. 1985. The dual role of angiotensin and vasopressin as plasma hormones and neuropeptides in cardiovascular regulation. *J Pharmacol*, 16 Suppl 2:51-68.

Gerds E, D Cramariuc, G de Simone, K Wachtell, B Dahlof, RB Devereux. 2008. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*, 9 (6):809-815.

Gosse P. 2005. Left ventricular hypertrophy--the problem and possible solutions. *J Int Med Res*, 33 Suppl 1:3A-11A.

Gruner Svealv B, G Fritzson, B Andersson. 2006. Gender and age related differences in left ventricular function and geometry with focus on the long axis. *Eur J Echocardiogr*, 7 (4):298-307.

Hoffmann R, H Lethen, T Marwick, M Arnese, P Fioretti, A Pingitore, E Picano, T Buck, R Erbel, FA Flachskampf, P Hanrath. 1996. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol*, 27 (2):330-336.

Ingul CB, H Torp, SA Aase, S Berg, A Stoylen, SA Slordahl. 2005. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (5):411-418.

Isaaz K, A Thompson, G Ethevenot, JL Cloez, B Brembilla, C Pernot. 1989. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*, 64 (1):66-75.

Kaluzynski K, X Chen, SY Emelianov, AR Skovoroda, M O'Donnell. 2001. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 48 (4):1111-1123.

Kawagishi T. 2008. Speckle tracking for assessment of cardiac motion and dyssynchrony. *Echocardiography*, 25 (10):1167-1171.

Kim DG, KJ Lee, S Lee, SY Jeong, YS Lee, YJ Choi, HS Yoon, JH Kim, KT Jeong, SC Park, M Park. 2009. Feasibility of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain and Strain Rate Imaging for the Assessment of Left Atrial Function: A Study in Subjects with a Low Probability of Cardiovascular Disease and Normal Exercise Capacity. *Echocardiography*.

Kim H, HO Cho, YK Cho, CW Nam, SW Han, SH Hur, KS Kim, YN Kim, KB Kim. 2008. Relationship between early diastolic strain rate imaging and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. *Heart Vessels*, 23 (4):271-278.

Kjaergard HK, PH Nielsen, JJ Andreasen, D Steinbruchel, LI Andersen, K Rasmussen, HR Andersen, TT Nielsen, LS Mortensen. 2006. Coronary artery bypass grafting within the first year after treatment of large acute myocardial infarctions with angioplasty or fibrinolysis. *Scand Cardiovasc J*, 40 (1):25-28.

Koren MJ, RB Devereux, PN Casale, DD Savage, JH Laragh. 1991. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 114 (5):345-352.

Kosmala W, R Plaksej, JM Strotmann, C Weigel, S Herrmann, M Niemann, H Mende, S Stork, CE Angermann, JA Wagner, F Weidemann. 2008. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr*, 21 (12):1309-1317.

Lavie CJ, RV Milani, HO Ventura, FH Messerli. 2006. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*, 98 (10):1396-1399.

Leite-Moreira AF. 2006. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*, 92 (5):712-718.

Leitman M, P Lysyansky, S Sidenko, V Shir, E Peleg, M Binenbaum, E Kaluski, R Krakover, Z Vered. 2004. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17 (10):1021-1029.

Levy D, RJ Garrison, DD Savage, WB Kannel, WP Castelli. 1990. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 322 (22):1561-1566.

Liang HY, SA Cauduro, PA Pellikka, KR Bailey, BR Grossardt, EH Yang, C Rihal, JB Seward, FA Miller, TP Abraham. 2006. Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. *Am J Cardiol*, 97 (6):866-871.

Mahmud A, J Feely. 2004. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 5 (3):102-108.

McMurray J, MA Pfeffer. 2002. New therapeutic options in congestive heart failure: Part II. *Circulation*, 105 (18):2223-2228.

Messerli FH. 1999. Hypertension and sudden cardiac death. *Am J Hypertens*, 12 (12 Pt 3):181S-188S.

Mihl C, WR Dassen, H Kuipers. 2008. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. *Neth Heart J*, 16 (4):129-133.

Modesto KM, S Cauduro, A Dispenzieri, B Khandheria, M Belohlavek, P Lysyansky, Z Friedman, M Gertz, TP Abraham. 2006. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr*, 7 (4):315-321.

Motz W. 2006. [Arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, and ventricular arrhythmias]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 17 (4):218-220.

Motz W, S Scheler. 2008. [Hypertrophy and coronary reserve]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133 Suppl 8:S257-260.

Murphy KF, MN Kotler, N Reichek, JK Perloff. 1975. Ultrasound in the diagnosis of congenital heart disease. *Am Heart J*, 89 (5):638-656.

Naqvi TZ, G Neyman, A Broyde, J Mustafa, RJ Siegel. 2001. Comparison of myocardial tissue Doppler with transmitral flow Doppler in left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 14 (12):1153-1160.

Nasseri BA, M Kukucka, M Dandel, C Knosalla, YH Choi, W Ebell, R Hetzer, C Stamm. 2009. Two-dimensional speckle tracking strain analysis for efficacy assessment of myocardial cell therapy. *Cell Transplant*, 18 (3):361-370.



- Ng AC, T Tran da, M Newman, C Allman, J Vidaic, KK Kadappu, A Boyd, L Thomas, DY Leung. 2008. Comparison of myocardial tissue velocities measured by two-dimensional speckle tracking and tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol*, 102 (6):784-789.
- Oh JK, L Hatle, AJ Tajik, WC Little. 2006. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 47 (3):500-506.
- Oxborough D, AM Batterham, R Shave, N Artis, KM Birch, G Whyte, PN Ainslie, KP George. 2009. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? *Eur J Echocardiogr*, 10 (5):677-682.
- Paunovic K, B Jakovljevic, V Stojanov. 2006. Left ventricular hypertrophy in hypertensive obese women. *Acta Cardiol*, 61 (6):623-629.
- Perk G, I Kronzon. 2009. Non-Doppler two dimensional strain imaging for evaluation of coronary artery disease. *Echocardiography*, 26 (3):299-306.
- Pislaru C, TP Abraham, M Belohlavek. 2002. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol*, 17 (5):443-454.
- Poulsen SH, NH Andersen, L Heickendorff, CE Mogensen. 2005. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. *Heart*, 91 (5):624-629.
- Rappaport D, D Adam, P Lysyansky, S Riesner. 2006. Assessment of myocardial regional strain and strain rate by tissue tracking in B-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol*, 32 (8):1181-1192.
- Redfield MM, SJ Jacobsen, BA Borlaug, RJ Rodeheffer, DA Kass. 2005. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*, 112 (15):2254-2262.
- Roes SD, SA Mollema, HJ Lamb, EE van der Wall, A de Roos, JJ Bax. 2009. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*, 104 (3):312-317.
- Rossi MA. 1998. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertens*, 16 (7):1031-1041.
- Sahn DJ, WL Henry. 1978. Clinical applications of real-time two-dimensional scanning in congenital heart disease. *Cardiovasc Clin*, 9 (2):295-316.
- Schiemann AL, M Stimpel. 1997. [Significance of left ventricular hypertrophy in primary hypertension and therapeutic modification by antihypertensive drugs]. *Praxis (Bern 1994)*, 86 (27-28):1101-1106.

- Schillaci G, G De Simone, G Reboldi, C Porcellati, RB Devereux, P Verdecchia. 2002. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens*, 20 (8):1519-1525.
- Schmieder RE, FH Messerli. 2000. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens*, 14 (10-11):597-604.
- Schwartzkopff B, H Frenzel, J Dieckerhoff, P Betz, M Flasshove, HD Schulte, M Mundhenke, W Motz, BE Strauer. 1992. Morphometric investigation of human myocardium in arterial hypertension and valvular aortic stenosis. *Eur Heart J*, 13 Suppl D:17-23.
- Shiels HA, E White. 2008. The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. *J Exp Biol*, 211 (Pt 13):2005-2013.
- Shipilova T, I Pshenichnikov, J Kaik, O Volozh, J Abina, M Kalev, J Lass, K Meigas. 2003. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in middle-aged men and women in Tallinn. *Blood Press*, 12 (5-6):284-290.
- Simon A, J Levenson. 1995. Stratification of vascular risk in hypertension and therapeutic perspective. *Am J Hypertens*, 8 (10 Pt 2):45S-48S.
- Staal EM, J Baan, JW Jukema, EE van der Wall, P Steendijk. 2004. Transcardiac conductance for continuous measurement of left ventricular volume: validation vs. angiography in patients. *Intensive Care Med*, 30 (7):1370-1376.
- Storaa C, B Lind, LA Brodin. 2004. Distribution of left ventricular longitudinal peak systolic strain and impact of low frame rate. *Ultrasound Med Biol*, 30 (8):1049-1055.
- Stoylen A, CB Ingul, H Torp. 2003. Strain and strain rate parametric imaging. A new method for post processing to 3-/4-dimensional images from three standard apical planes. Preliminary data on feasibility, artefact and regional dyssynergy visualisation. *Cardiovasc Ultrasound*, 1:11.
- Stoylen A, S Slordahl, GK Skjelvan, A Heimdal, T Skjaerpe. 2001. Strain rate imaging in normal and reduced diastolic function: comparison with pulsed Doppler tissue imaging of the mitral annulus. *J Am Soc Echocardiogr*, 14 (4):264-274.
- Susic D, ED Frohlich. 2000. Hypertension and the heart. *Curr Hypertens Rep*, 2 (6):565-569.
- Sutherland GR, MJ Stewart, KW Groundstroem, CM Moran, A Fleming, FJ Guell-Peris, RA Riemersma, LN Fenn, KA Fox, WN McDicken. 1994. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 7 (5):441-458.
- Tan HW, GL Zheng, L Li, ZH Wang, HP Gong, Y Zhang, M Zhong, W Zhang. 2008. Impaired left ventricular synchronicity in hypertensive patients with ventricular hypertrophy. *J Hypertens*, 26 (3):553-559.
- Tan YT, F Wenzelburger, E Lee, G Heatlie, F Leyva, K Patel, M Frenneaux, JE Sanderson. 2009. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*, 54 (1):36-46.

Teske AJ, BW De Boeck, PG Melman, GT Sieswerda, PA Doevendans, MJ Cramer. 2007. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*, 5:27.

Urheim S, T Edvardsen, H Torp, B Angelsen, OA Smiseth. 2000. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*, 102 (10):1158-1164.

Vinereanu D, N Florescu, N Sculthorpe, AC Tweddel, MR Stephens, AG Fraser. 2001. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*, 88 (1):53-58.

Wang YC, JJ Hwang, LP Lai, CT Tsai, LC Lin, R Katta, JL Lin. 2007. Coexistence and exercise exacerbation of intraleft ventricular contractile dyssynchrony in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Am Heart J*, 154 (2):278-284.

Weber KT. 2000. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 15 (4):264-272.  
Yamazaki Y, F Hayamizu. 1994. [Analysis of ophthalmic arterial flow by color Doppler imaging in glaucomatous eyes]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 98 (11):1115-1120.

Yip G, M Wang, Y Zhang, JW Fung, PY Ho, JE Sanderson. 2002. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*, 87 (2):121-125.

Zhang J. 2002. Myocardial energetics in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29 (4):351-359.

Zile MR, DL Brutsaert. 2002. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 105 (11):1387-1393.

Zou Y, Y Hu, B Metzler, Q Xu. 1998. Signal transduction in arteriosclerosis: mechanical stress-activated MAP kinases in vascular smooth muscle cells (review). *Int J Mol Med*, 1 (5):827-834.

## 9. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Björn Göbel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers

## **10. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-R. Figulla und Herrn PD Dr. T. Pörner für die Vergabe des interessanten Themas.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Björn Göbel für die freundliche, umfassende und jederzeit gewährte Betreuung während der gesamten Zeit, sowie die Motivation und das Engagement, dass er immer aufbrachte.

Ich danke Schwester Martina für die angenehme Atmosphäre und gute Zusammenarbeit in der Echoabteilung.

Besonders danken möchte ich Frau Nina Baus und Herrn Thomas Kramer.

Danke Christian, für deine tatkräftige Unterstützung zu allen Zeiten.

Und natürlich danke ich ganz herzlich meiner Familie, dass sie mir das Studium ermöglichten.

## 11. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Geburtsdatum:	24.01.1985
Geburtsort:	Neuhaus am Rennweg, Thüringen
Familienstand:	ledig

### Schulbildung:

1991- 1994	Grundschule Steinheid
1995- 2003	Staatliches Gymnasium Neuhaus am Rennweg

### Studium:

Oktober 2003 bis April 2010	Studium der Humanmedizin an der Friedrich Schiller Universität Jena
September 2005	Physikum
April 2010	Staatsexamen

### Klinische Tätigkeit

August bis November 2010	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des SRH Klinikums Gera
--------------------------	--

Seit Dezember 2010	Assistenzärztin an der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der FSU Jena
--------------------	--